

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 10 (319) Октябрь 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 10 (319) 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, Георгий Асатиани,
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешашвили, 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,
Giorgi Asatiani, 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 Kvirvelia, 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.com

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Abdul Basith Sh., Makinyan L., Wessam A., Airapetov G., Aude F., Shindiev K. SUBJECTIVE AND CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOR CORRECTION OF RHEUMATOID FOREFOOT DEFORMITIES	7
Кравченко В.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ДУГИ, ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ГИБРИДНОГО «ХОБОТА СЛОНА»	13
Gatserelia Z. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT	17
Borysenko A., Timokhina T., Kononova O. COMBINED CARIES AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	22
Khabadze Z., Ahmad W., Nazarova D., Shilyaeva E., Kotelnikova A. TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS: IN A SINGLE OR MULTIPLE VISITS? (REVIEW)	28
Узденова З.Х., Залиханова З.М., Гагагажева З.М., Шаваева Ф.В., Маршенкулова З.З. ФИЗИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РОДИЛЬНИЦ С РАНАМИ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА	31
Багацкая Н.В., Дынник В.А., Гавенко А.А., Верхошанова О.Г. АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА	36
Gorina L., Krylova N., Rakovskaya I., Goncharova S., Barkhatova O. APPLICATION OF A COMPREHENSIVE APPROACH FOR EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA	41
Алдибекова Г.И., Абдрахманова С.Т., Лим Л.В., Панавиене В., Старосветова Е.Н. ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ	45
Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б. МЕНТАЛЬНОЕ И РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ	52
Lominadze Z., Chelidze K., Chelidze L., Lominadze E. COMPARISON OF THE OSCILLOMETRICALLY MEASURED AORTIC PULSE WAVE VELOCITY, AUGMENTATION INDEX AND CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BETWEEN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME	58
Masik N., Matviichuk M., Masik O. BONE FORMATION MARKERS (N-TERMINAL PROPEPTIDE TYPE I ROCOLLAGEN, OSTEOCALCIN AND VITAMIN D) AS EARLY PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE	64
Kekenadze M., Kvirkvelia N., Beridze M., Vashadze Sh., Kvaratskhelia E. CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS	71
Хелемендик А.Б., Рябокоть Е.В., Рябокоть Ю.Ю. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У НВeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.....	76
Гусейналиева В.Н. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ	81

Mialovytska O., Nebor Y. ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS.....	87
Гасюк Н.В., Мазур И.П., Попович И.Ю., Радчук В.Б.0 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 – ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ СТОМАТОЛОГУ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ?	93
Türk S.M., Öztürk Z., Karataş D., Gönüllü E. INACTIVATED COVID-19 VACCINE CAN INDUCE REACTIVE POLYARTHRITIS IN OLDER PATIENTS: REPORT OF TWO CASES	100
Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA	102
Cengiz H., Varim C., Demirci T., Cetin S., Karacaer C., Koçer H. THE FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA PRESENTED WITH ADVANCED HYPERCALCEMIA AND EXTREMELY HIGH PARATHORMON LEVELS (CASE REPORT)	108
Фалёва Е.Е., Маркова М.В., Харций Е.Н., Панфилова Г.Б., Чачибая Н.В. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА	112
Мурадян А.Е., Мардяян М.А., Мкртчян С.А., Секоян Е.С. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ	118
Dzhoraieva S., Zapolsky M., Shcherbakova Y., Goncharenko V., Sobol N. INCREASING THE EFFICIENCY OF BACTERIOLOGICAL DIAGNOSIS OF UREGENITAL TRICHOMONIASIS USING THE IMPROVED NUTRIENT MEDIUM.....	124
Tuziuk N., Kramar S., Nebesna Z., Zaporozhan S. EFFECT OF XENOGRAFTS SATURATED WITH SILVERNANOCRYSTALS ON HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE SKIN IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL THERMAL INJURY.....	128
Осипенко С.Б., Хромагина Л.Н., Ходаков И.В., Макаренко О.А. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ LIQBERRY® ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2.....	133
Metreveli M., Kodanovi L., Jokhadze M., Bakuridze A., Berashvili D., Meskhidze A STUDY OF THE BIOACTIVE COMPOUNDS CONTENT IN THE FLOWERS OF <i>Polianthes tuberosa</i> L. INTRODUCED BY GREEN TECHNOLOGIES	138
Кикалишвили Б.Ю., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г. СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ.....	143
Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O. MONOSODIUM GLUTAMATE (E621) AND ITS EFFECT ON THE GASTROINTESTINAL ORGANS (REVIEW)	147
Кравчук О.В., Налуцишин В.В., Балан М.В., Осмолян В.А., Домбровская Е.Н. ПРАВОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЭКСПЕРТА-ПСИХИАТРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ	152
Deshko L., Lotiuk O., Sinkevych O., Kravtsova Z., Kudriavtseva O., Cherniak I. THE HUMAN RIGHT TO QUALITY MEDICAL CARE: CHANGING THE PARADIGM OF INTERNATIONAL COOPERATION BETWEEN STATES AND INTERACTION OF PUBLIC AUTHORITIES AND LOCAL SELF-GOVERNMENT IN FOREIGN COUNTRIES.....	160
Lomidze N., Pochkhidze N., Japaridze N., Zhvania M. FINE ARCHITECTURE OF THE HIPPOCAMPUS IN ADOLESCENT, ADULT AND AGED RATS. ELECTRON MICROSCOPIC STUDY	165

HAYKA

SUBJECTIVE AND CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOR CORRECTION OF RHEUMATOID FOREFOOT DEFORMITIES

¹Abdul Basith Sh., ¹Makinyan L., ¹Wessam A., ²Airapetov G., ³Aude F., ¹Shindiev K.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Department of Traumatology and Orthopedics;

²Stavropol State Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics; ³City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

Painful forefoot deformities are prevalent in chronic rheumatoid arthritis patients (RA). Approximately 20% of all procedures for rheumatoid arthritis are performed on the foot [1]. Reconstruction of rheumatoid forefoot deformities has been developed over the past six decades. The severity of deformities and failure of drug therapy makes it challenging in its treatment. RA causes the destruction of the ligaments, capsules and other periarticular structures leading to metatarsophalangeal instability, destruction of collateral integrity, pannus, destruction of the articular surface and finally dislocation of the lesser metatarsophalangeal joints (MTPJ). Patient suffers deformity in the forefoot such as severe hallux valgus (HV) deformity (above 30 degree), claw/hammer toe deformity, crossover toes, lateral wind-swept toes deformity, metatarsalgia due to plantar declination of the lesser metatarsal (MT) heads with painful plantar callosities. The plantar fat pad is drawn distally with the proximal phalangeal subluxation. Weight bearing and walking aggravates the deformity. Insoles and customized shoes become unavoidable to overcome painful plantar keratoses and deformities. To correct the deformity and reduce pain, several surgical techniques have been used over the last decades, including arthrodesis [1-6]. One method commonly used is the Hoffmann-Clayton technique on the lesser toes, which is often concurrently used with a fusion of the first metatarsophalangeal (MTP) joint and is the standard procedure at the authors' institution for such severe forefoot disorders [7]. Another method is a complete forefoot correction according to Tillmann, which is a well-described procedure by Karl Tillmann [8-11]. The operation includes a Hueter-Mayo procedure with a dorsomedial approach for the hallux valgus (HV) and a plantar approach to the lesser toes for resection of the metatarsal heads with some particular modifications [9]. This surgical treatment helps to reduce forefoot pain, increase

the ability to wear conventional shoes, and maintain forefoot function [9,12].

The purpose of our study is to assess the subjective and clinical outcomes of the lesser metatarsal head resections in rheumatoid arthritis patients via Clayton's dorsal and Hoffmann's plantar approaches at a minimum follow-up of 3 years.

Material and methods. In 2017, City Hospital No. 31, Moscow, 30 patients (56 feet) including 7 men and 23 women aged around 52 years (range 32 to 75 years) with severe forefoot deformities due to chronic rheumatoid arthritis underwent arthrodesis of 1st MTP joint and lesser metatarsal head resections. Bilateral procedures were performed in 26 patients. They were divided into 2 groups based on surgical approach of lesser MT head resections. First group had 25 feet with Clayton's dorsal approach & 2nd group – Hoffmann's plantar approach in 31 feet.

Surgical manipulations were carried out in all patients based on indications such as severe forefoot pain secondary to painful callosities under the MT heads, symptomatic HV, arthritis, and claw-toe deformity of the lesser toes, and destruction, dislocation, or subluxation of the MTP joints. Patients who had subtotal procedures, amputations of any toes, and patients whose index procedure was a revision surgery were excluded from the study. Weightbearing dorsiplantar and medial-oblique radiographs of the foot were performed preoperatively on all patients and assessed the degree of deformities. Clinical and radiographic views were helpful in preoperative decision making. However, only the intraoperative check was accurate, by performing the simple load stimulation test (LST) before screwing which is a very useful test. Post-operative follow-up of 3 years have been recorded. Statistical analysis of our data was carried out by means of software "Excel Windows Office XP" and "Statistics 6.0" (Stat soft, USA) with the calculation of arithmetic mean and its standard error (M±m).

Table 1. Patient response to questionnaire (total 56 feet)

Category	Subcategory	Clayton group (25)	Hoffmann group (31)	Total
Pain	No	9	17	26
	Mild	7	7	14
	Moderate	5	4	9
	Severe	4	3	7
Callosities	Yes	10	7	17
	No	15	24	39
Big toe influencing shoe selection	Yes	14	12	26
	No	11	19	30
Satisfied with the lesser toes position	Yes	14	23	37
	No	11	8	19
Reoperation	Yes	6	5	11
	No	19	26	45



Fig. 1. Clinical picture of patient A before surgery

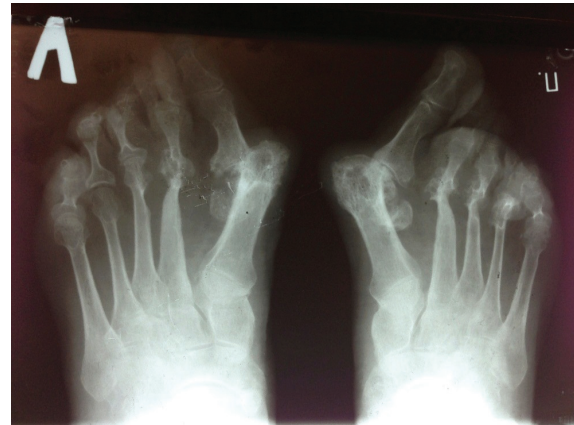


Fig. 2. Anterior-posterior radiological picture of patient A

All patients were given informed consent before participating and returned for subjective, clinical and radiological review. Subjective outcome was evaluated by subjective questionnaire (Fig. 1). AOFAS and FFI scores were recorded.

Subjective questionnaire was carried out by asking about forefoot pain, callosities under forefoot or at the site of operation, shape and position of big toe (influencing shoe selection), position of other toes and any further surgeries on the forefoot.

Operative technique. Hoffmann method: This method was carried out in 31 feet. Two-curved incisions were made on the plantar aspect of the forefoot, just proximal to the metatarsal sulcus. The plantar callosities and the subcutaneous bursae were excised. The capsules of the lesser MTP joints were split longitudinally, followed by excision of the MT (II to V) heads and fixed with Kirschner wire. The resections were made serially, maintaining the transverse arch of the distal metatarsals. Synovectomy of the lesser metatarsal joints were also performed. The incision was closed after making sure that the skin edges were bleeding and of normal appearance. The closure has also facilitated in pulling the lesser toe plantarwards to correct the claw deformity. If clawing deformity of the lesser toes persisted, extensor tenotomy with or without arthroclasis of the interphalangeal joints were performed. In 13 feet lengthening of extensor tendons were performed.

Clayton (dorsal approach): In 25 feet, the 2nd & 3rd MTP joints were approached through a longitudinal dorsal incision in the second web space, while the 4th & 5th MTP joints were approached through a similar incision in the fourth web space. A smooth parabola was created by resecting the first and second metatarsals at equal length and then gently tapering the cuts more proximally in a smooth arc to the fifth metatarsal. Kirschner wire fixation and plaster immobilization were used in all patients. The parabola - 2nd to 3rd (4mm), 3rd to 4th (6mm) and 4th to 5th (12 mm) were maintained.

In both cases, the 1st MTPJ was fused using a separate dorso-medial incision. Fixation of the 1st MTPJ arthrodesis was achieved using one compression (3.0 mm) screw. Intraoperatively, the metatarsal lengths were assessed after the fusion by Simple Load Stimulation test and any discrepancies were addressed with adjustments of the lesser metatarsal lengths. All spikes and plantar condylar prominences were carefully excised.

In our practice, based on indications arthrodesis of 1st MTPJ with single screw and lesser MT head resections are performed. If the 1st MTPJ is unaffected or asymptomatic,

then it is preserved. In some young adults with mild rheumatoid deformity and absence of avascular necrosis in radiographs, excision arthroplasty of the lesser MT heads is confined until 4th MT head and 5th MT head is preserved by performing Wilson osteotomy with 1 screw fixation.

Wounds were then closed using monofilament non-absorbable sutures. Post operatively, wool and crepe dressings were used. For the first forty-eight hours all patients had foot elevation and ice pack application to reduce post-operative oedema. They were mobilized on 2nd day subsequently using heel weightbearing (Barouk) shoes for eight weeks to protect the 1st MTP joint arthrodesis. Postoperative radiographs were taken on the second postoperative day. They were discharged from the hospital once swelling subsided, good results in dressing were noticed and good local and body temperature were evaluated. All the recommendations to be followed carefully were explained and given in written form to respective patients. Sutures were removed after 3 weeks. Kirschner wires were removed after 6-8 weeks. Full weightbearing was encouraged eight weeks after surgery. Patients were evaluated regularly in the outpatient clinic at 6 weeks, 3 months, 1 year and 3 years postoperatively. And a control postoperative radiographs after 3 months were performed and evaluated.

Results and discussion. Based on our study, at a mean follow up of 3 years 39 feet (73.3%) had no pain or only mild pain. Six (11%) patients responded as having moderate pain, and 9 (15.5%) patients had severe pain. Two patients had a wound breakdown, which healed with local wound care in 4 weeks. Callosities were present in 12 patients (41.3%) in the Clayton group and in 6 patients (37.5%) in the Hoffmann group. The position of the hallux influenced shoe selection in 14 patients (55.7%) in the Clayton group and 7 patients (50%) in the Hoffmann group. Nineteen (65.5%) patients in the Hoffmann group were satisfied with the position of the lesser toes compared with 9 patients (56.2%) in the Clayton group (Table 2).

Clinical assessment. Subjective relevant outcome measure (SROM) improved significantly at the latest follow-up. Out of the 30 patients, excellent results were documented in 7, good in 16, fair in 3 and poor in 4. Poor outcomes were mainly due to non-reposition of the fat pad underneath the excised metatarsal ends. The average post-operative AOFAS score was 67.82 (range: 32 to 82), and the mean post-operative Foot Function Index (FFI) was 0.51 (range: 0.23 to 0.62) in both groups (Table 3).

Table 2. Follow-up AOFAS scores of 43 patients

AOFAS score (pain)		AOFAS score (Function)		AOFAS score (Alignment)	
Max. 40 points	Score	Max. 35 points	Score	Max. 15 points	Score
No of feet		No of feet		No of feet	
40	40	32	27	43	15
8	30	12	22	19	8
4	20	6	19	4	0
4	0	6	14	–	–
Total = 56	Mean = 33	Total = 56	Mean = 19.9	Total = 56	Mean = 12.1

Table 3. Subjective relevant outcome measure (SROM)

SROM	Pre-operative Mean score (1 to 10) (Clayton group)	Post-operative Mean score (1 to 10) (Clayton group)	Pre-operative Mean score (1 to 10) (Hoffmann group)	Post-operative Mean score (1 to 10) (Hoffmann group)
Pain (VAS score)	8.7 (6 to 9)	2.6 (1 to 3)	8.8 (6 to 9)	2.4 (1 to 3)
Mobility	3.4 (3 to 5)	5.6 (5 to 7)	3.4 (3 to 5)	5.8 (5 to 7)
Footwear tolerance	3.4 (2 to 5)	7.2 (6 to 8)	3.4 (2 to 5)	7.4 (6 to 8)
Cosmetic appearance	1.8 (1 to 2)	8.4 (7 to 9)	1.8 (1 to 2)	8.7 (7 to 9)

Table 4. Radiographic assessment of the feet

Radiographic measurements (mean angles, in degrees)	Pre-operative (Clayton group)	Post-operative (Clayton group)	Pre-operative (Hoffmann group)	Post-operative (Hoffmann group)
Hallux Valgus angle	39° (15° - 67°)	15° (9° - 20°)	39° (15° - 67°)	13° (9° - 20°)
Intermetatarsal angle	16° (10° - 25°)	8° (5° - 12°)	16° (10° - 25°)	7° (5° - 12°)
Dorsiflexion angle of fusion	—————	23° (15° - 30°)	—————	24° (15° - 30°)

Radiological assessment. Ninety percent of feet (50/56) had radiological evidence of fusion at the 1st MTP joint and good outcome of lesser metatarsals. Two feet had a painless non-union. At the time of most recent follow-up the hallux valgus angle was corrected from a mean of 39° (pre-operative) to 15° (post-operative) and 1st inter-metatarsal angle was corrected from a mean of 15° (pre-operative) to 8° (post-operative). The dorsiflexion angle of the hallux with reference to the metatarsal averaged 24° (Table 4).

Complications. Seven patients had superficial wound discharge that resolved completely by the time sutures were removed, after antibiotic treatment and regular wound care. Two patients developed ulcerations over the plantar wound, which eventually healed with conservative treatment at four and six weeks respectively. There were no deep-seated or late infections. There were no systemic complications.

Assessment of the sagittal alignment on the most recent AP radiograph demonstrated that the five re-fusions had longer lesser metatarsals compared to the first (Fig. 3). Painful plantar callosities recurred in seven feet. Two feet had painless callosity recurrence.

Re-operation was performed in three patients with non-union of the 1st MTP joint arthrodesis. Successful radiological fusion was achieved in them.

Hoffmann in 1912 first reported the resection of MT heads and necks to correct the toes and high arch. He excised the MT heads through a plantar transverse incision just proximal to the web spaces. He encouraged a generous resection of the MT necks. Clayton introduced the concept of forefoot resection arthroplasty in rheumatoid arthritis in 1963. He used the dorsal incision to remove the MT heads and the bases of the proximal phalanx.

The rationale was to decrease high foot pressures and thereby to relieve pain. At final follow-up, subjective outcomes were similar in both groups (Hoffmann and Clayton groups), except for a high rate of early recovery, functional stability, cosmetic results in Hoffmann group (Table 1). Seven (43.75%) of the 16 patients treated in the Clayton group required additional wound care, had comparatively painful recovery at an average follow-up of 4.3 months. The result of surgery is good but the psychological and cosmetic results were better in the Hoffmann group.

In this study, we routinely resected all the lesser metatarsal heads and done arthrodesis of 1st MTP. Excision of individual symptomatic heads leads to transfer metatarsalgia and thus to worse results than excision of all four and to more operations. Instead of resecting the metatarsal heads, the Stainsby operation resects the base of the proximal phalanges and repositions the dislocated plantar plate beneath the metatarsal heads [13,14]. Mann and Schakel found no difference in outcome comparing, retrospectively, a small series of patients in whom resection of the MT heads was combined with removal of the base of the proximal phalanges with a later group in whom only the MT head was resected. However, the cosmetic appearance was more pleasing in the latter group. Complete resection of the proximal phalanges is reported to result in a high rate of recurrent deformity, weakened strength in the push-off phase of walking, less satisfaction and less relief of pain. Several incisional approaches have been used, including a transverse or elliptical incision and a dorsal transverse incision. A plantar approach allows the removal of plantar calluses and bursae and offers easy access to the MT heads. Closing the skin after elliptical excision relocates adequate skin and the plantar fat pad beneath the MT shafts.



Fig. 3. Assessment of the sagittal alignment on the most recent AP radiograph

The goal is to realign the lesser MTP joints, most importantly in the sagittal plane to relocate the plantar plate and the plantar fat pad beneath the MT shafts. Ensuring that the toes are not pulled back into a claw toe position through lengthening, transfer or severing of the tendons and the use of K-wire fixation post-operatively contributes to maintain this repositioning. The optimal amount of bone that should be resected remains debatable but depends on the magnitude of overlap of the proximal phalanx on the MT head and whether the extensor tendons are severed. Conservative resection, being the minimal amount of bone needed to decompress the joint, and threaded K-wires are associated with improved contact area, increased weight distribution through the lesser toes and improved clinical rating score. The MT bone should be cut in such a fashion that the plantar aspect of the distal stump is oriented parallel to the weight-bearing surface of the foot, to minimize the risk of a prominent surface. The length of the lesser MTs is related to the length of the second MT and the fourth and the fifth MTs being progressively shorter in order to leave a smooth arc of resection.

The surgical plantar approach was well tolerated, even 20 or more years after the operation (based on published reports) [9]. The plantar approach allowed us to reposition the fat pad underneath the excised metatarsal ends. We observed that the plantar approach for excision of the metatarsal heads allows dermodesis thereby bringing the toes down to the ground for more even distribution of weight transfer when walking. As a result, the first MT may have reduced concentration of load.

However, management of the first MTP joint is controversial. Resection, arthrodesis, or silastic arthroplasty are the commonly used methods. Others, such as Bass et al and Kadambande et al, advocate strongly for a primary arthrodesis of the MTP I joint due to increased stability of the MTP I joint and weightbearing possibility plus increased protection of the lesser toes after reconstructive surgery [13,15]. These authors noticed no deterioration of results with time and no recurrence of deformities in lesser toes. In contrast, others support a combined osteotomy and soft tissue reconstruction and have had good results with that [13,15,16]. In the authors' experience, a mere osteotomy and soft tissue reconstruction should be limited to mild HV angles of less than 40 degrees with good redressing intraoperatively. However, in cases of severe joint deviations of 40 degrees or more of the HV angle, the authors suggest, with regard to the current results, primary arthrodesis of the MTP I joint in order to avoid deformity relapse [17-21]. This opinion aligns with Bass et al and Whitt et al, who used a primary fusion technique for all HV in forefoot deformity surgery [22-26].

We owe the good outcome to the metatarsal length harmonization, stabilization of the 1st MTP joint with successful reloading of the first ray, maintaining the normal cascade of the transverse metatarsal arch, shaping the resected MT necks with no remnant bony spike, adequate closure of the plantar or dorsal skin incisions and delayed post-operative weight bearing [27-32].

Conclusion. The operation combining fusion of the first MTP joint with lesser metatarsal head excision results in excellent pain relief, improved cosmesis, and more comfort with footwear at an average follow up of 3 years. Fusion of the first MTPJ prevents further deformities of the toes by acting as a strut and loading in the correct axis. A plantar approach allows to perform the excision arthroplasty and dermodesis of plantar fascia, thereby improving function of the toes and even distribution of weight. Hoffman and Clayton procedures are optimal methods over others. However, Hoffman (plantar approach) serves to be more convenient resulting in early recovery, adequate functional stability, rehabilitation and better cosmetic results.

REFERENCES

1. Onodera T, Nakano H, Homan K, Kondo E, Iwasaki N. Preoperative radiographic and clinical factors associated with postoperative floating of the lesser toes after resection arthroplasty for rheumatoid forefoot deformity. // BMC Musculoskelet Disord 2019;20. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2462-y>
2. Schrier JC, Keijsers NL, Matricali GA, Verheyen C, Louwerens, JWK. Resection or preservation of the metatarsal heads in rheumatoid forefoot surgery? A randomised clinical trial. // Foot Ankle Surg 2019;25(1):37-46.
3. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. // Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2013;6:35-43.
4. Niggemeyer O, Moosig F, R  ther W. Foot and ankle surgery. // Z Rheumatol 2011;70(1):26-33.
5. Simon M, Strahl A, Mussawy H, Rolvien T, Schumacher RF, Seller M, R  ther W. Forefoot Reconstruction Following Metatarsal Head Resection Arthroplasty With a Plantar Approach- A 20-Year Follow-Up.// Foot & ankle international 2019; 40(7):769-777. <https://doi.org/10.1177/1071100719840814>
6. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. // Bone research 2018;6:15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>.

7. Eckhoff D . Surgical Treatment and rheumatic diseases. In: West, SG , ed. *Rheumatology Secrets*. Philadelphia, PA: Elsevier;2015:668-675.
8. Dietze A . Rheumatoid foot reconstruction. In: Saxena A , ed. *International Advances in Foot and Ankle Surgery*. London, UK: Springer; 2012:343-354.
9. Yano K, Ikari K, Tobimatsu H, Tominaga A, Okazaki K. Joint-Preserving Surgery for Forefoot Deformities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Literature Review.// *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084093>
10. Hamood H G Zaid MD, Wu Di MS, Rufe Yang MD, Di Wu MS, Maowei Yang MD. Surgical Management of Monoarticular Rheumatoid Arthritis of the Fifth Metatarsophalangeal Joint. // *Orthopaedic Surgery* 2020;12(6):1597-1604.
11. Priyadarshi A, Panigrahi R, Mahapatra AK et. al. Outcome of surgical correction of hallux valgus deformity by chevron-akin double osteotomy- a prospective study.// *Int J Health Sci Res.* 2015; 5(4):18-25.
12. Tillmann K . The surgical treatment of the rheumatoid arthritis ankle and foot [in German]. *Rheumatol Eur* 1999(28):64-67.
13. Bass EJ, Shariff R, Sirikonda SP. Rheumatoid forefoot reconstruction: outcome of 1st metatarsophalangeal joint fusion and the Stainsby procedure in the lesser toes. // *Foot (Edinb)*. 2014;24(2):56-61.
14. Briggs PJ, Stainsby GD. Metatarsal head preservation in forefoot arthroplasty and the correction of severe claw toe deformity. // *Foot Ankle Surg* 2001;7(2):93-101.
15. Whitt KJ, Rincker SA, Hyer CF. Sustainability of forefoot reconstruction for the rheumatoid foot.// *J Foot Ankle Surg* 2016;55(3):583-585.
16. Majkowski RS, Galloway S. Excision arthroplasty for hallux valgus in the elderly: a comparison between the Keller and modified Mayo operations // *Foot Ankle* 1992;13(6):317-320.
17. Bitzan P, Giurea A, Wanivenhaus A. Plantar pressure distribution after resection of the metatarsal heads in rheumatoid arthritis. // *Foot Ankle Int.* 1997;18(7):391-397.
18. Coughlin MJ. Rheumatoid forefoot reconstruction. A long-term follow-up study // *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(3):322-341.
19. Dodd L, Atinga M, Foote J, Palmer S. Outcomes after the Stainsby procedure in the lesser toes: an alternative procedure for the correction of rigid claw toe deformity. // *J Foot Ankle Surg* 2011;50(5):522-524.
20. Coughlin MJ. Rheumatoid forefoot reconstruction. A long-term follow-up study. // *J Bone Joint Surg* 82A: 332-341, 2000.
21. Gainor BJ, Epstein RG, Henstorf JE, Olson S. Metatarsal head resection for rheumatoid deformities of the forefoot. // *Clin Orthop* 230:207-213, 1988.
22. Man RA, Schakel ME 2nd. Surgical correction of the rheumatoid forefoot deformities. // *Foot Ankle Int* 16:1-6, 1995.
23. Mann RA, Thompson FM. Arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint for hallux valgus in rheumatoid arthritis. // *Foot Ankle Int* 18:65-67, 1997
24. Horita M, Nishida K, Hashizume K, et al. Outcomes of resection and joint-preserving arthroplasty for forefoot deformities for rheumatoid arthritis. // *Foot Ankle Int* 2018;39(3):292-299.
25. Moeckel BH, Sculco TP, Alexiades MM, Dossick PH, Inglis AE, Ranawat CS. The double-stemmed silicone-rubber implant for rheumatoid arthritis of the first metatarsophalangeal joint. Long-term results // *J Bone Joint Surg* 74B:564-570, 1992.
26. Cracchiolo A, Weltmer JB Jr, Lian G, Dalseth T, Dorey F. Arthroplasty of the first metatarsophalangeal joint with a double-stem silicone implant. Results in patients who have degenerative joint disease failure of previous operations, or rheumatoid arthritis // *J Bone Joint Surg* 74A:552-563, 1992.
27. Ochi K, Sakuma Y, Ishida O, et al. Modified metacarpal shortening osteotomy of the midcarpal bone for preserving metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis. // *Mod Rheumatol* 2016;26(2):313-314.
28. Queally JM, Zgraj OS, Walsh JC, Butt AJ, D'Souza LG. Use of the modified Stainsby procedure in correcting severe claw toe deformity in the rheumatoid foot: a retrospective review. // *Foot (Edinb)* 2009;19(2):110-113.
29. Henry APJ, Waugh W. The use of footprints in assessing the results of operations for hallux valgus. A comparison of Keller's operation and arthrodesis.// *J Bone Joint Surg* 1975; 57-B: 478-481.
30. Hoffman P. An operation for severe grades of contracted or clawed toes. // *Am J Orthop Surg* 1912; 9: 441-449.
31. Cracchiolo A. Foot abnormalities in rheumatoid arthritis. // *Instr Course Lect* 33:386-404, 1984.
32. Watson MS. A long-term follow-up of forefoot arthroplasty.// *J Bone Joint Surg* 56B:527-533, 1974.

SUMMARY

SUBJECTIVE AND CLINICAL OUTCOMES OF SURGERY FOR CORRECTION OF RHEUMATOID FORE-FOOT DEFORMITIES

¹Abdul Basith Sh., ¹Makinyan L., ¹Wessam A., ²Airapetov G., ³Aude F., ¹Shindiev K.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Department of Traumatology and Orthopedics; ²Stavropol State Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics; ³City Clinical Hospital № 31, Moscow, Russia

Hoffmann-Clayton procedures appears to be promising surgical treatment in severe rheumatoid forefoot deformities. It has been reported that 80% to 90% of foot deformities in adults are due to rheumatoid arthritis. Despite of various surgical approaches, early functional and cosmetic results have been the greatest concern among patients. Thus, optimal surgical approach in correction of severe rheumatoid forefoot deformities is of vital importance for better subjective and clinical results.

Clinical study was conducted on 56 painful chronic rheumatoid foot who were treated by arthrodesis of 1st metatarsophalangeal (MTP) and lesser metatarsal head resections. They were divided into 2 groups based on surgical approach in lesser metatarsal head resections. 1st group had 25 feet with dorsal approach (Clayton) and 2nd group – 31 feet with plantar approach (Hoffmann).

Subjective and clinical outcomes were evaluated in both groups. The mean post-operative AOFAS scores were 67.82 (range: 32 – 82) and mean post-operative Foot Function Index (FFI) was 0.51 (range: 0.23 to 0.63) in both groups. Eighty seven percent (48/56 feet) reported early pain relief, improved cosmetic appearance, and improved footwear comfort in Hoffmann group. The mean hallux valgus angles improved from 37 to 15 degrees and the 1st intermetatarsal angle from 17 to 8 degrees in both groups. Four feet had non-union of the 1st MTP joint arthrodesis and three among them were re-operated.

Hoffmann and Clayton procedures are optimal methods for excision arthroplasty of lesser metatarsal heads. However, Hoffmann (plantar approach) serves to be more convenient resulting in early recovery, adequate functional stability, rehabilitation and better cosmetic results.

Keywords: Hoffmann-clayton, rheumatoid foot, hallux valgus, metatarsalgia, excision arthroplasty, arthrodesis.

РЕЗЮМЕ

СУБЪЕКТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ДОСТУПОВ ПРИ КОРРЕКЦИИ РЕВМАТОИДНЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ПЕРЕДНЕГО ОТДЕЛА СТОПЫ

¹Абдул Баситх Ш.Х., ¹Макинян Л.Г., ¹Заалан В.М.,
²Айрапетов Г.А., ³Ауде Ф.С., ¹Шиндиев К.А.

¹Российский университет дружбы народов, кафедра травматологии и ортопедии, Москва; ²Ставропольский государственный медицинский университет, кафедра травматологии и ортопедии; ³Городская клиническая больница № 31, Москва, Россия

Клиническое исследование 56 пациентов с хроническим ревматоидным артродезом стопы, которым выполняли артродез 1-й плюснефаланговой (МТР) и резекцию головки малой плюсневой кости. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от хирургического доступа при резекции головки малой плюсневой кости. В I группе было 25 стоп с дорсальным доступом (Clayton), а во II группе - 31 стопа с подошвенным доступом (Hoffmann).

Субъективные и клинические исходы оценивались в обеих группах. Средний послеоперационный балл по шкале AOFAS составил 67,82 (диапазон: 32–82), средний послеоперационный индекс функции стопы (FFI) - 0,51 (диапазон: 0,23–0,63) в обеих группах. 48 (87%) больных (48/56 стоп) II группы сообщили о раннем облегчении боли, улучшении внешнего вида и комфорта обуви. Средние углы вальгусной деформации большого пальца стопы улучшились с 37° до 15°, а угол I межплюсневой сустава с 17° до 8° в обеих группах. Четыре стопы имели несращение артродеза I сустава МТР и три из них были прооперированы повторно.

Процедуры Hoffmann-Clayton - оптимальные методы экзизионного эндопротезирования головок малых плюсневых костей. Тем не менее, метод Hoffmann (подошвенный доступ) более удобен, что приводит к раннему выздоровлению, адекватной функциональной стабильности, реабилитации и лучшим косметическим результатам.

რეზიუმე

ქირურგიული მიდგომების სუბიექტური და კლინიკური გამოსავლები ტერფის წინა ნაწილის რევმატოიდული დეფორმაციების კორექციის დროს

¹შ.აბდულ ბასიტხი, ¹ლ.მაკინიანი, ¹ვ.ზაალანი,
²გ.აირაპეტოვი, ³ფ.აუდე, ¹კ.შინდიევი

¹რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის კათედრა, მოსკოვი; ²სტავროპოლის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტრავმატოლოგიისა და ორთოპედიის კათედრა; ³ქალაქის კლინიკური საავადმყოფო №31, მოსკოვი, რუსეთი

ჩატარებულია ტერფის ქრონიკული რევმატოიდული ართროდეზის მქონე 56 პაციენტის კლინიკური კვლევა. პაციენტები დაიყო ორ ჯგუფად, ქირურგიული მიდგომის გათვალისწინებით მცირე წინა ტერფის ძვლის თავის რეზექციის დროს. I ჯგუფში გაერთიანდა 25 ტერფი დორსალური მიდგომით (Clayton), II ჯგუფში - 31 ტერფი ტერფის ძირისმხრივი მიდგომით (Hoffmann).

ორივე ჯგუფში შეფასებული იყო სუბიექტური და კლინიკური გამოსავალი. საშუალო ოპერაციის შემდგომმა ქულამ AOFAS სკალის მიხედვით შეადგინა 67,82 (დიაპაზონი: 32-82), ტერფის ფუნქციის საშუალო ოპერაციის შემდგომი ინდექსი - 0,51 (დიაპაზონი: 0,23–0,63) ორივე ჯგუფში. II ჯგუფის 48 (87%) პაციენტმა (48/56 ტერფი) აღნიშნა ტკივილის ადრეული შემსუბუქების, გარეგნული შესახედაობის გაუმჯობესების და ფეხსაცმლის კომფორტულობის შესახებ. ტერფის ცერა თითის ვალგუსური დეფორმაციების საშუალო კუთხე გაუმჯობესდა 37°-დან 15°-მდე, ხოლო წინა ტერფის I სახსრის კუთხე - 17°-დან 8°-მდე ორივე ჯგუფში. ოთხ ტერფში აღინიშნა სახსრის ართროდეზის შეუხორცელობა; მათგან სამზე ოპერაცია ჩატარდა განმეორებით.

პროცედურები Hoffmann-Clayton წინა ტერფის მცირე ძვლების თავების ექსციზიური ენდოპროთეზირების ოპტიმალური მეთოდებია. ამასთან, Hoffmann-ის მეთოდი უფრო მოხერხებულია, რაც განაპირობებს ადრეულ გამოჯანმრთელებას, ადეკვატურ ფუნქციურ სტაბილურობას, რეაბილიტაციას და უკეთეს კოსმეტიკურ შედეგებს.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ДУГИ, ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ГИБРИДНОГО «ХОБОТА СЛОНА»

Кравченко В.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»

Несмотря на стремительное развитие хирургической техники, методик защиты головного мозга и внутренних органов, состояния и средств мониторинга жизненно важных показателей во время оперативного вмешательства, хирургическое лечение патологии аорты по сей день сопровождается высокими рисками и значительным уровнем операционной летальности. Из всего спектра кардиохирургических вмешательств операции на грудной аорте считаются одними из самых сложных, для успешного их проведения требуется высокий уровень хирургической квалификации, анестезиологического и перфузиологического обеспечения. Участок дуги аорты является одной из наиболее тяжелых и опасных зон поражения. Полноценное восстановление целостности сосудов этого бассейна требует от специалиста четкого владения хирургической техникой и понимание необходимости адекватной защиты мозга и висцеральных органов.

Цель исследования – оценка эффективности методики Hybrid Elephant Trunk (Conventional ET + TEVAR) в этапной хирургической коррекции патологии дуги, восходящей и нисходящей грудной аорты.

Материал и методы. Идея комбинирования открытой и эндоваскулярной техники возникла и нашла свое практическое воплощение в 2016 г. С 2016 г. по 01.01.2021 в Национальном институте сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины» выполнено 29 операций гибридного «хобота слона». Первый этап представлял собой несколько модифицированную методику, описанную Х. Борстом [1], которая заключалась в протезировании дуги, восходящей и нисходящей грудной аорты комбинациями сосудистых протезов. Предложенная нами модификация классической методики, описанной Х. Борстом, заключается в транслокации линии прикрепления свободного протеза в нисходящую грудную аорту (НГА) с Z3 в Z2 в зону Ишимару, с предварительным исключением и протезированием сосудистым протезом 8-10 мм левой подключичной артерии (ЛПА), с последующей транслокацией последнего в имплантированный вместо восходящей аорты (ВА) сосудистый протез. Предложенная модификация позволила уменьшить глубину для манипуляций на дуге аорты, улучшила качество и ускорила время выполнения анастомозов. Среди оперированных 29 больных подавляющее большинство - 20(69,0%) мужчины. Возраст пациентов колебался в пределах от 29 до 68 лет и, в среднем, составил 53,2±4,1 г. Более трети - 11 (37,9%) из оперированных пациентов ранее перенесли кардиохирургические операции, у 3 - это было второе, а у 1 - третье кардиохирургическое вмешательство, среди которых были операция Бенталла - 3 и супракоронарное протезирование - 8 по причине острой расслаивающей аневризмы аорты типа А. Затрудненное послеоперационное течение и экспансивный рост как абсолютных размеров дистального отдела восходящей и дуги аорты, с превышением 5,5 см предела, так и распространение расслоения на сосуды дуги аорты стало основным показанием для повторного хирургического вмешательства. Причинами, которые

привели к поражению аорты и формированию аневризмы у пациентов были: расслоение аорты типа А – 12 случаев; расслоение аорты типа В - 4 случая, ретроградное вовлечение в патологический процесс структур дуги аорты; изолированная аневризма дуги аорты – у 3 пациентов; ни А ни В тип расслоения аорты (с расположением инициальной фенестрации в дуге аорты и распространением расслоения как дистально на НГА, так и проксимально на ВА) – 6 больных; сифилитическая аневризма дуги и НГА - 2 пациента; посттравматическая аневризма дуги и НГА - в 1 случае; идиопатическое поражение - 1 больной. Согласно данным анамнеза и дополнительных исследований выявлено, что у 6 (20,7%) из оперированных больных выявлена генетическая детерминанта поражения аорты, у 4 – отмечался синдром Марфана, у 2 – синдром Гзель-Ертгейма. Инициальный статус оперированных пациентов усложняли: гипертоническая болезнь – 19 (65,5%), аортальный порок сердца – 5 (17,2%), НК ПВ и выше – 12 (41,4%), дыхательная недостаточность – 8 (27,6%), сахарный диабет – 5 (17,2%), ХОБЛ – 3 (10,4%), хроническая/острая почечная недостаточность – 5 (17,2%). Сопутствующие значимые поражения коронарных артерий, требовавшие симультанной коррекции, отмечались у 4 (13,8 %) больных.

Все операции проведены через срединную стернотомию или рестернотомию с частичным распространением на 2-3 см доступа на проекцию левой стерноклайдомастоидальной мышцы.

После тщательного кардиолиза готовили места для подключения искусственного кровообращения, используя бикавальную венозную канюляцию. Подключение артериальной магистрали чаще выполняли через бедренную артерию – 19 (65,5%) больных. Правую подключичную артерию использовали в двух случаях, подключая искусственное кровообращение (ИК) через предварительно имплантированный сосудистый протез - 8 мм. В двух случаях канюлировали непосредственно тело брахиоцефального ствола сразу перед его делением на правую подключичную артерию (ПА) и правую общую сонную артерию. Полностью визуализировали и обходили лигатурами безымянную вену и структуры дуги аорты. Выделяли как основной ствол, так и бифуркацию брахиоцефального ствола, правую общую сонную и подключичную артерии. Наибольшие технические сложности возникали при визуализации и выделении ЛПА. Основной патологический процесс поражения и экспансивного роста дуги аорты существенно смещал устье и тело ЛПА краниально и дорзально, что чрезвычайно затрудняло ее поиск, с другой стороны, первоочередная ее транслокация была условием облегчения выполнения основного сосудистого анастомоза в Z2 зоне Ишимару. После гепаринизации 300 ЕД/кг, тело ЛПА пересекали, пережимая у устья. Приводящий сегмент герметизировали двухрядным швом – пролен 5,0, убеждаясь в безупречном гемостазе. Сосудистым протезом 8-10 мм конец-в-конец удлиняли ЛПА и выводили его на уровень ранорасширителя с последующим подключением ответвления артериальной магистрали. Начинали

искусственное кровообращение. После пережатия аорты и инфузии кардиоплегического раствора (кустодиол 20 мл/кг, комбинированго - анте-ретроградно выполняли) внутри-сердечный этап коррекции порока: замена Аокл больных), замена Аокл и восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом - 2 пациента, протезирование/пластика митрального клапана - по одному больному; пластика трикуспидального клапана - в 3 случаях. В случае необходимости выполняли реваскуляризацию коронарных поражений (1-4 шунта) 4 пациента. Во всех случаях использовали венозные графты, учитывая зависимость кровотока по ЛПА в п/о периоде от состояния и позиции сосудистого протеза. На уровне гипотермии 25°C, по завершению внутрисердечного этапа вмешательства, переходили к выполнению основного этапа операции. Уменьшая объемную скорость перфузии до 1 л/м²/мин, немного приспуская голову больного, снимали зажим с аорты, осуществляли перфузию сосудов дуги аорты - брахиоцефального ствола и левой сонной артерии (ЛСА), путем прямой постановки в них ответвлений артериальной линии, дополнительно обеспечивая герметичность внешней обтяжкой сосудов ранее подведенными лигатурами. Перфузию выполняли в соответствии с протоколом Kazui I, сохраняя поток крови на уровне 2-2,5 л/м²/мин, при этом минимально поддерживая кровяной ток через бедренную артериальную канюлю в висцеральных органах. Контроль адекватности перфузии выполняли фиксируя показатели прямого измерения артериального давления на обеих радиальных артериях. У четырех оперированных пациентов проводили интраоперационный мониторинг показателей церебральной оксиметрии. По выполнению имплантации в истинный канал грудной аорты сосудистого протеза свободно оставляли его в дистальной аорте, заводили в него катетер Фолея и после герметизации, начинали артериальную перфузию тела дистальнее ЛПА с ответвлением артериальной линии. Сосудистым протезом замещали пораженные участки ВА и дуги. Следующим этапом выполняли реимплантацию сосудов дуги аорты, в большинстве случаев - 23 (79,3%) пациента, используя островковую методику (iceland techniques) пересадки сосудов дуги аорты. У 6 из оперированных нами пациентов поражения распространились на сосуды дуги аорты, что потребовало их замены отдельными сосудистыми протезами 8-10-12 мм. По окончании этапа реконструкции восстанавливали естественный кровяной ток, артериальную перфузию во всех случаях продолжали антеградно, канюлируя протез ВА. Последним шагом было восстановление кровотока по ЛПА реимплантацией протеза на внутреннюю кривизну протеза ВА. Оперированных согревали, выдерживая температурный градиент. По достижению 34°C герметизировали полости сердца. При 37°C останавливали ИК, при необходимости выполняли хирургический, а после, и анестезиологический гемостаз.

Результаты и обсуждение. Уровень госпитальной летальности составил 10,3% (n=3). Причинами смерти являлись: острая сердечно-сосудистая недостаточность, неконтролируемое кровотечение и полиорганная недостаточность в каждом из случаев. В послеоперационном периоде в двух случаях уровень кровотечения требовал оставить тампоны, которые были удалены на вторые и третьи п/о сутки. Реторакотомий, по причине неконтролируемого кровотечения в первые/вторые послеоперационные сутки, не отмечено.

В трех случаях в п/о периоде отмечены симптомы устойчивой нижней параплегии, причем в двух из них интенсивная неврологическая реабилитация в течение нескольких

месяцев полностью восстановила пациентов. Ни одного устойчивого поражения головного мозга (ГМ) не отмечено. Зафиксирована одна смерть в отдаленном (спустя 4,5 мес.) п/о, остальных оперированных больных контролируют в течение 3 и 6 мес, 1 год после операции. За исключением 3 пациентов в разные сроки от 12 дней до 3 лет после первого хирургического этапа - 23 больным выполнен эндоваскулярный этап: эндопротезирование дуги и нисходящей грудной аорты -TEVAR. Все выполненные имплантации прошли без осложнений, требовали суточного наблюдения состояния пациентов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Благоприятное п/о течение позволило достаточно быстро расширить режим и активизировать больных после второго, эндоваскулярного этапа. В целом, из нашего небольшого, начального опыта следует отметить, что основные опасности интра- и послеоперационного течения прямо коррелируют с характером хирургической травмы, что подтверждается почти отсутствием значимых осложнений и быстрой активацией пациентов, перенесших второй эндоваскулярный этап.

Заболевания аорты, с поражением дуги, восходящей и нисходящей ее части было технически сложным для лечения во все периоды развития кардиохирургии, связано со значительной продолжительностью операции, необходимостью остановки кровообращения на первом этапе, хирургическими осложнениями, вызванными непосредственной близостью жизненно важных анатомических структур и продолжительностью возможного последующего периода остановки кровообращения в течение следующего необходимого шага [1,2].

В 1983 г. Ганс Борст впервые описал идею хирургии комплексной патологии дуги, восходящей и нисходящей грудной аорты путем замены первых двух ее частей сосудистым протезом с герметичной фиксацией последнего дистальнее уровня ЛПА, а проведенная в НГА порция протеза длиной 8-10 см располагалась в ней свободно [1]. Предложенная методика получила название - операция „хобота слона“ (elephant trunk operation), а позднее закрепилась в литературе как классическая операция „хобота слона“. Автор [1] показал, что его методика оптимизирует технику формирования анастомоза аорты и трансплантата и облегчает проведение следующего этапа. Проведенная в НГА порция протеза должна служить достаточной площадкой инициальной фиксации графта для замены пораженных болезнью дистальных отделов аорты. Двухэтапность, с одной стороны, несла дополнительные риски как межоперационного периода, так и осложнений второй операции, однако, с другой стороны, обеспечивала достаточную экспозицию линий сосудистых анастомозов и уменьшала продолжительность ишемического времени для головного мозга и висцеральных органов. Следует учитывать, что исправление таких сложных заболеваний аорты стало возможным благодаря публикациям и клиническому осуществлению остановки кровообращения в условиях гипотермии Рандаллом Гриппом и его сотрудниками [2]. После нескольких лет начального скептицизма методика хобота слона” в последующем стала рутинной в клинической практике и продолжает постоянно совершенствоваться [3-5].

Почти через десять лет после выхода работы Ханса Борста, в 1992 г. Ларс Свенссон публикует методику, которая продолжает применяться по сей день. Основным «ноу-хау» его труда стала имплантация инвагинированного протеза

как свободной части в НГА, с последующей его инверсией и использованием для замены дуги аорты с применением складки для формирования линии дистального анастомоза [6]. Эта модификация позволила подтянуть дистальную линию шва, увеличить площадь поверхности между трансплантатом и аортальной стенкой и уменьшить время остановки кровообращения, сократив количество необходимых анастомозов. Следующим эволюционным шагом в хирургии дуги аорты явилось превращение методики «хобота слона» с двухступенчатой в одноступенчатую процедуру, о чем впервые сообщено в 1996 г. [6]. Примерно в то же время М. Като с коллегами описали как технику «хобота слона» можно совместить со стентграфт-технологиями [7], используя саморасправляющийся тканый полиэфирный трансплантат для нисходящей аорты с целью достижения тщательного прикрепления между трансплантатом и внутренней аортальной стенкой [8]. Эта модификация, названная позже Борстом как «техника замороженного/стабилизированного хобота слона», потенциально устраняет потребность во втором этапе и уменьшает относительное время остановки кровообращения [5,7,8]. Впоследствии различные трансплантаты ручной работы были трансформированы в т.н. методики «открытого» стент-графта [7-9], за которым последовал первый сборный гибридный протез. На сегодняшний день методики «хобота слона» как классические, так и стабилизированные, включая различные модификации, стали рутинными в ведущих специализированных аортальных центрах по всему миру [8-10]. Лечение сложных, комплексных поражений аорты, включая дугу, восходящую и нисходящую грудную аорту всегда было и остается сложной задачей для кардиохирурга. Применение техники «хобота слона», в соответствии с четким следованием алгоритму действий: от принятия решения, на основании анализа диагностики; планирование операции, хирургическая, анестезиологическая и перфузиологическая составляющая, адекватность протекции ГМ, спинного мозга (СМ) и висцеральных органов в течение основного этапа коррекции и, наконец, тщательность контроля и помощи в условиях отдела реанимации и интенсивной терапии явились залогом полноценной коррекции и выздоровления прооперированных больных.

В современных кардиохирургических реалиях операция «хобота слона» используется в нескольких классических ситуациях - в лечении тотального поражения дуги, восходящего и нисходящего отдела аорты, острой или хронической расслаивающей аневризмы аорты типа А, острой (реже) или хронической расслаивающей аневризмы аорты типа В, пенетрирующей язвы дуги аорты, изолированной аневризмы дуги аорты. Вне зависимости от типа патологии, эта операция проводится через срединную стернотомию, требует высокой квалификации всей команды врачей и для большей вероятности успеха, должна выполняться в «high volume center». Проведение второго этапа, как только эндоваскулярного, при условии соблюдения и выполнения всех условий для создания безопасной зоны для имплантации эндопротезов - уменьшает количество осложнений, является залогом быстрой реабилитации и восстановления больных.

Вывод. Улучшение предоперационной диагностики, хирургической техники, оптимизация методик защиты головного, спинного мозга и висцеральных органов, возможность применения гибридных/эндоваскулярных методик позволило начать лечение больных с комплексными поражениями

дуги, восходящей и нисходящей грудной аорты, получить вполне удовлетворительные первые результаты и надеяться на более широкое применение предложенной методики в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borst H.G., Walterbusch G., Schaps D. // Extensive aortic replacement using “elephant trunk” prosthesis. // J Thorac Cardiovasc Surg. 1983; 31: 37-40
2. Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, Buehler DJ. Prosthetic replacement of the aortic arch. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975;70:1051-63
3. Coselli J.S., LeMaire S.A., Carter S.A., Conklin L.D. // The reversed elephant trunk technique used for treatment of complex aneurysms of the entire thoracic aorta. // Ann Thorac Surg, 2005, vol. 80 (pg. 2166-2172)
4. Crawford E.S., Coselli J.S., Svensson L.G., Safi H.J., Hess K.R. // Diffuse aneurismal disease (chronic aortic dissection, Marfan, and mega aorta syndromes) and multiple aneurysm. Treatment by subtotal and total aortic replacement emphasizing the elephant trunk operation. // Ann Surg, 1990, vol. 211/5 (pg. 521-537)
5. Fabio Ius, Christian Hagl, Axel Haverich, Maximilian Pichlmaier // Elephant trunk procedure 27 years after Borst: what remains and what is new? // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 40, Issue 1, July 2011, Pages 1–12,]
6. Svensson L.G. // Rationale and technique for replacement of the ascending aorta, arch, and distal aorta using a modified elephant trunk procedure. // J Cardiac Surg. 1992; 7: 301-312
7. Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Ueda T, Kishi D, Mizushima T, Matsuda H. New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft. Circulation 1996;94(Suppl. II):II188–93.
8. Gottardi R, Funovics M, Eggers N, Hirner N, Hirner A, Dorfmeister M, Holfeld J, Zimpfer D, Schoder M, Donas K, Weigang E, Lammer J, Grimm M, Czerny M. Supra-aortic transposition for combined vascular and endovascular repair of aortic arch pathology. Ann Thorac Surg 2008; 86:1524–9.
9. Malakh Shrestha et al. // Single-centre experience with the frozen elephant trunk technique in 251 patients over 15 years // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Volume 52, Issue 5, November 2017, Pages 858–866,
10. Tim Berger^{1,2}, Martin Czerny^{1,2} // The frozen elephant trunk technique in acute and chronic aortic dissection: intraoperative setting and patient selection are key to success // Annals of Cardiothoracic Surgery Vol 9, No 3 (May 2020).

SUMMARY

OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT OF COMPLEX PATHOLOGY OF THE ASCENDING AORTA, AORTIC ARCH, DESCENDING THORACIC AORTA, THROUGH THE “ELEPHANT TRUNK” HYBRID METHOD

Kravchenko V., Beridze M., Lazorishinets V.

N. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, Ukraine

Complete prosthetic surgery of the ascending aorta, aortic arch branches, and descending aorta in patients with aortic arch

aneurysm, study and demonstration the possibility of the “elephant trunk” method.

The paper describes the technology and demonstrates the results of the first 29 operations of ascending aorta, aortic arch, aortic arch branches and descending thoracic aortic prostheses performed by the staff of the Department of Aortic Pathologies of the Amusov State Institute during 2016-2020.

All patients, underwent elephant trunk prosthesis surgery of the ascending aorta, aortic arch, aortic arch branches, and descending thoracic aorta as the first stage of reconstruction of aortic arch pathology. Most of the patients, except for three, underwent the second stage of surgery, endoprosthesis of the aortic arch and descending thoracic aorta through a vascular stent.

In case of an aortic arch aneurysm or disruption of the anatomical integrity of blood vessels, restoration of the anatomical integrity of the aortic arch and aortic arch blood vessels or prosthesis of blood vessels in this basin can be performed through “elephant trunk” surgery.

Optimization and improvement of preoperative diagnostics, surgical techniques, methods of protection of the brain, spinal cord and visceral organs, the use of hybrid / endovascular techniques allows treatment in case of complex damage to the ascending arch and descending thoracic aorta. The first completely satisfactory results of the performed operations were obtained, the hospital lethality was demonstrated within 10.3%.

Keywords: aortic aneurysm, aortic arch aneurysm, elephant trunk surgery, aortic arch and descending thoracic aortic endoprosthesis.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПАТОЛОГИИ ДУГИ, ВОСХОДЯЩЕЙ И НИСХОДЯЩЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДИКИ ГИБРИДНОГО «ХОБОТА СЛОНА»

Кравченко В.И., Беридзе М.М., Лазоришинец В.В.

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины»

Цель исследования – оценка эффективности методики Hybrid Elephant Trunk (Conventional ET + TEVAR) в этапной хирургической коррекции патологии дуги, восходящей и нисходящей грудной аорты.

В работе описана техника и продемонстрированы результаты первых 29 операций протезирования восходящей, дуги, сосудов дуги и нисходящей грудной аорты, выполненных сотрудниками отдела хирургического лечения патологии аорты ГУ «Национальный ИССХ им.Н.Амосова НАМН Украины» в период 2016-2020. Всем пациентам была проведена операция по протезированию восходящей, дуги, сосудов дуги и нисходящей грудной аорты - «elephant trunk», как первый этап реконструкции при патологии дуги аорты. Подавляющему большинству больных, исключая трех, был проведен второй этап - эндопротезирования дуги и нисходящей грудной аорты сосудистым стентграфтом.

При аневризмах дуги аорты, нарушениях анатомической целостности дуги и сосудов дуги аорты радикальная операция по восстановлению целостности или

протезирование сосудов этого бассейна возможна путем выполнения операции «elephant trunk». Улучшение предоперационной диагностики, хирургической техники, оптимизация методик защиты головного, спинного мозга и висцеральных органов, возможности применения гибридных/эндоваскулярных методик позволит лечить больных с комплексными поражениями восходящей, дуги и нисходящей грудной аорты и получить вполне удовлетворительные первые результаты проведенных операций, демонстрируя уровень госпитальной летальности в пределах 10,3%.

რეზიუმე

«Elephant Trunk» ჰიბრიდული მეთოდის მეშვეობით აღმავალი აორტის, აორტის რკალის, დაღმავალი გულმკერდის აორტის კომპლექსური პათოლოგიის ქირურგიული მკურნალობის შედეგები

ვ.კრავენკო, მ.ბერიძე, ვ.ლაზორიშინეცი

ნ.ამოსოვის სახ. გულ-სისხლძარღვთა ქირურგიის ეროვნული ინსტიტუტი, უკრაინა

კვლევის მიზანი - აორტის რკალის ანევრიზმის მქონე პაციენტებში, აღმავალი აორტის, აორტის რკალის ტოტების და დაღმავალი აორტის სრული პროტეზირების ოპერაციის „elephant trunk» მეთოდით შესაძლებლობის შესწავლა და დემონსტრირება.

ნაშრომში აღწერილია ტექნოლოგია და დემონსტრირებულია აღმავალი აორტის, აორტის რკალის, აორტის რკალის ტოტების და დაღმავალი გულმკერდის აორტის პროტეზირების პირველი 29 ოპერაციის შედეგები, რომელიც შესრულებულია ნ.ამოსოვის სახ. სახელმწიფო ინსტიტუტის აორტის პათოლოგიების განყოფილების თანამშრომლების მიერ 2016-2020 წწ.

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა აღმავალი აორტის, აორტის რკალის, აორტის რკალის ტოტების და დაღმავალი გულმკერდის აორტის პროტეზირების ოპერაცია «elephant trunk» (სპილოს ხორთუმი), როგორც აორტის რკალის პათოლოგიის რეკონსტრუქციის პირველი ეტაპი. პაციენტების უმრავლესობას, სამის გარდა, ჩაუტარდა ოპერაციის მეორე ეტაპი, აორტის რკალის და დაღმავალი გულმკერდის აორტის ენდოპროტეზირება სისხლძარღვის სტენტგრაფის მეშვეობით.

აორტის რკალის ანევრიზმის შემთხვევაში, სისხლძარღვების ანატომიური მთლიანობის დარღვევის დროს აორტის რკალის და აორტის რკალის სისხლძარღვების ანატომიური მთლიანობის აღდგენა ან ამ აუზის სისხლძარღვების პროტეზირება შესაძლებელია ოპერაცია «elephant trunk»-ის მეშვეობით. პრეოპერაციული დიაგნოსტიკის, ქირურგიული ტექნიკის, თავის ტვინის, ზურგის ტვინის და ვისცერული ორგანოების დაცვის მეთოდების ოპტიმიზაცია და გაუმჯობესება, ჰიბრიდული/ენდოვასკულური ტექნიკის გამოყენება იძლევა მკურნალობის საშუალებას აღმავალი, რკალის და დაღმავალი გულმკერდის აორტის კომპლექსური დაზიანების დროს. მიღებულია ჩატარებული ოპერაციების სრულიად დამაკმაყოფილებელი პირველი შედეგები, დემონსტრირებულია ჰოსპიტალური ლეტალობა 10,3% ფარგლებში.

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT

Gatserelia Z.

Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine

The treatment choice (transurethral resection of the bladder, open resections or cystectomies) for muscle invasive bladder cancer (MIBC) is still controversial. According to the supporters of radical cystectomy (RC), the bladder removal in MIBC is a priority [9] due to the high probability of recurrence (50-90%) after organ-preserving treatment of MIBC. At the same time, supporters of organ-preserving surgeries for MIBC point out the extremely low quality of life of patients after cystectomy, despite various types of urinary derivation [1]. Besides, the high injury rate and technical difficulties make RC unacceptable for some patients [2]. The advantage of organ-preserving complex MIBC treatment is the high quality of life figures, including social, physical, sexual, cognitive well-being as compared to patients who underwent RC.

The aim of the study was to analyze the quality of life of MIBC patients' life after RC with orthotopic ileal neobladder, after partial cystectomy (PC) with adjuvant radiotherapy (RT) and after PC with adjuvant chemotherapy (CT).

Material and methods. We observed 120 MIBC patients who were treated at the Kyiv city clinical oncological center which is the base of SI "Institute of Urology of NAMS of Ukraine" during the period from 2008 to 2019. The patients were divided into 3 groups depending on the intervention extent. The 1st one included patients after RC with orthotopic ileal neobladder (42), group 2 consisted the patients after PC and adjuvant RT with a total dose to the bladder and pelvic lymph nodes 45 to 64 Gy and the single dose of 2 Gy for 6.5 weeks (using a linear accelerator (41)), group 3 consisted the patients after PC and adjuvant CT – 2-4 courses on the scheme of cisplatin 70 mg/m² on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m² on days 1, 8, 15 (37). The mean age of the 1st patients' group was 62 years, in the 2nd group 63 years, in the 3rd group 58 years. According to the TNM classification, the distribution of patients was as follows: T2a-T2b – 72 (60%), T3a-T3b – 43 (35.8%), T4a-T4b – 5 (4.2%). Diagnosis was established in the all cases by US, CT or MRI data, transurethral biopsy (TUB) of bladder tumors in order to verify the diagnosis and determine the depth of neoplastic process invasion. Urothelial carcinoma of various tumor differentiation degrees was morphologically confirmed in all patients. According to the degree of tumor differentiation the patients were distributed as follows: high degree (G1) – 2 (1.6%), a moderate degree (G2) – 46 (38.3%), low degree (G3) – 72 (60.1%). As for localization, in the 1st group 70% of tumors were located in the cervix, in the remaining 30% – on the lateral bladder walls. In 2nd and 3rd groups 80% of the tumors were on the lateral walls, and 20% were on the lateral walls with transition to the bladder neck. Cardiovascular diseases prevailed among comorbidities: in 1st group – 54%, in 2nd group – 56% and in 3rd group – 55%.

The patients' quality of life has been studied using three questionnaires. The first one is a modern version of the EORTC quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) officially approved by the EORTC Quality of Life Study Group and approved for use in scientific studies [18]. The second questionnaire is the Sexual Health Questionnaire (EORTC SHQ-C22) which was

recently developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer to assess the sexual health of cancer patients [5]. A third tool, the International Consultation on Incontinence Questionnaire–Urinary Incontinence (ICIQ-UI) is a questionnaire to assess the frequency, severity and impact on quality of life (QoL) of urinary incontinence in men and women in research and clinical practice worldwide [6]. All 120 patients participated in the study answered three questionnaires. The hypothesis of the difference between the groups was verified using the nonparametric Kruskal-Wallis H-test.

Results and discussion. In a retrospective study of 120 case histories of MIBC patients after RC with orthotopic ileal neobladder, PC with pelvic lymphadenectomy, and adjuvant RT or CT, a 5-year overall survival (OS) rate was achieved in 50%; 53%; 68% of patients, respectively. Cancer-specific survival were 56%; 54%; 66%, respectively. Relapse-free survival (RFS) was 60%; 36%; 38% of patients, respectively.

EORTC QLQ-30 questionnaire. The results of the study of MIBC patients after surgical treatment using the EORTC QLQ-30 questionnaire confirm their better quality of life after PC with adjuvant CT, especially with regard to physical condition, patients' adaptation in society (social scale), money expenditure, gastrointestinal tract functioning (according to symptoms of vomiting, nausea and diarrhea).

Comparison between the three patient groups on the EORTC QLQ-30 and ICIQ, processing and analysis of the obtained results were conducted through the software *Statistica for Windows, v12.0*. The Mann-Whitney U-test, a nonparametric statistical criterion for assessing the difference between two independent samples by the level of the sound clinical data, was used to compare the efficiency of treatment methods. Descriptive Statistics was also performed where the mean, median, minimum and maximum values, upper and lower quantiles, standard deviation, and standard error of the mean were indicated. Table 1 shows the level of significance P where $P_{1,2}$ was obtained when comparing groups 1 and 2, $P_{1,3}$ when comparing groups 1 and 3, and respectively $P_{2,3}$ when comparing groups 2 and 3. Quality of life figures were lower after RC as compared to those after PC. The only scale for which the scores in group 1 were better than in groups 2 and 3 was the Fatigue scale which may be associated with a longer follow-up period in the presence of repeated surgeries for MIBC relapses among group 2 and 3 patients, therefore the patients were forced to stay in the hospital (Table 1).

When assessing the overall scale Quality of Life, the median scores were equal in groups 2 and 3. However this scale is not the integral one, so when interpreting the data one should take into account the values obtained in all scales of the questionnaire. When analyzing the graph, the maximum deviation towards the 25th percentile (towards the worst indicators) was found in group 1, and the maximum deviation towards the 75th percentile (towards the best indicators) in groups 2 and 3 (Table 1). It was found for patients after open resection of the bladder to be higher quality of life [17]. When comparing the average indices according to the role scale, the indices in the 2nd group were worse than those in the 3rd group, but during detailed analysis the

maximum deviations towards the worse indices were revealed in the 1st group. According to the emotional scale the medians of groups 2 and 3 are equal; however a detailed evaluation of all deviations revealed that group 2 has patients with less pronounced emotional deviations, and group 1 has a rather high level of psycho-emotional disorders. The Pain median scores on the symptom scale were equal in groups 2 and 3, but the scores deviation to the worse side was greater among group 1 patients, indicating a greater pain severity in patients in this group. No statistically significant differences were found among patients in all groups on the cognitive scale (whose questions concerned interest in books and TV watching).

According to the EORTC QLQ-30 questionnaire, a higher level of quality of life was found among group 3 patients. Low level of quality of life was confirmed in patients after RC (group 1). At the same time, intermediate results were obtained in group 2 after RC with LT, and these results was associated with

a smaller surgery extent than in group 1, preservation of the own bladder, the long follow-up period, and an older age composition of patients as compared to group 3 (Table 1).

As shown in Table 2, the group of patients with PC and CT, cystectomy, and RT had better sexual health indices according to the EORTC SHQ-C22 questionnaire, as compared to the group of patients after RC and ICNP. These findings are further evidence of the better quality of life in patients after earlier cystectomies with CT and RT. Sexual dysfunction is characterized by impaired libido and psychophysiological changes related to the sexual response cycle in men and women, or pain during sexual intercourse [19]. The World Health Organization (WHO) defines sexual health as a state of physical, emotional, mental and social well-being related to sexuality, and it is not simply the absence of disease, dysfunction or drawbacks. So, sexual health must be assessed holistically through the complex interplay between biological, psychological, interpersonal, and so-

Table 1. Assessment of the patient life quality according to the EORTC QLQ-30 questionnaire

Scale of the questionnaire	Radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder	Partial cystectomy with adjuvant radiation therapy M±SE	Partial cystectomy with adjuvant chemotherapy
	1	2	3
General scale of life quality	63.88±1.90 p _{1,2} =0.000	81.04±1.84 p _{2,3} =0.560	80.64±1.74 p _{1,3} =0.000
Functional scale			
Physical scale	77.76±1.92 p _{1,2} =0.409	79.00±1.73 p _{2,3} =0.087	76.36±1.49 p _{1,3} =0.969
Role scale	72.44±2.38 p _{1,2} =0.193	68.40±1.80 p _{2,3} =0.001	60.36±1.31 p _{1,3} =0.000
Emotional scale	79.20±1.40 p _{1,2} =0.000	60.80±2.07 p _{2,3} =0.478	62.16±2.14 p _{1,3} =0.000
Cognitive scale	88.72±2.09 p _{1,2} =0.915	89.32±1.95 p _{2,3} =0.001	81.56±2.12 p _{1,3} =0.010
Social scale	85.48±2.31 p _{1,2} =0.001	76.44±2.12 p _{2,3} =0.534	78.4±2.04 p _{1,3} =0.005
Symptomatic scale			
Tiredness	27.92±2.85 p _{1,2} =0.554	29.60±2.34 p _{2,3} =0.003	44.56±3.44 p _{1,3} =0.002
Nausea/vomiting	63.08±2.64 p _{1,2} =0.000	22.96±1.10 p _{2,3} =0.000	31.76±1.08 p _{1,3} =0.000
Pain	38.36±2.34 p _{1,2} =0.000	23.08±1.35 p _{2,3} =0.502	21.48±1.23 p _{1,3} =0.000
Dyspnea	0.00±0.00 p _{1,2} =0.000	2.60±0.44 p _{2,3} =0.017	4.52±0.70 p _{1,3} =0.000
Loss of appetite	7.40±0.86 p _{1,2} =0.003	4.24±0.46 p _{2,3} =0.814	4.32±0.63 p _{1,3} =0.007
Sleep disturbance	23.64±1.45 p _{1,2} =0.000	15.52±1.16 p _{2,3} =0.004	10.68±0.97 p _{1,3} =0.000
Constipation	10.36±0.57 p _{1,2} =0.000	4.36±0.80 p _{2,3} =0.976	3.84±0.43 p _{1,3} =0.000
Diarrhea	4.00±0.41 p _{1,2} =0.000	10.64±0.79 p _{2,3} =0.000	5.56±0.42 p _{1,3} =0.011

a) High median on the other scales means the higher intensity of dysfunction;

b) High median on the Quality of Life scale means a high living standard

Table 2. Estimates of the sexual health of cancer patients

Sex		Radical cystectomy with orthotopic ileal neobladder	Partial cystectomy + chemotherapy	Partial cystectomy + radiation therapy
Men	Erection	25.2	12.1	14.1
	Hardness	3.1	1.2	2.5
	Desire	5.1	2.7	3.2
	Ejaculation	13.3	3.4	5.3
Women	Lubrication / Dryness	10.1	4.2	3.2
	Desire	11.6	3.4	4.2
	Orgasm	13.7	2.8	4.5
	Dyspareunia	11.4	3.3	3.1

* - a higher indicator means a higher severity of dysfunction;
ICIQ-UI SF [7] questionnaire

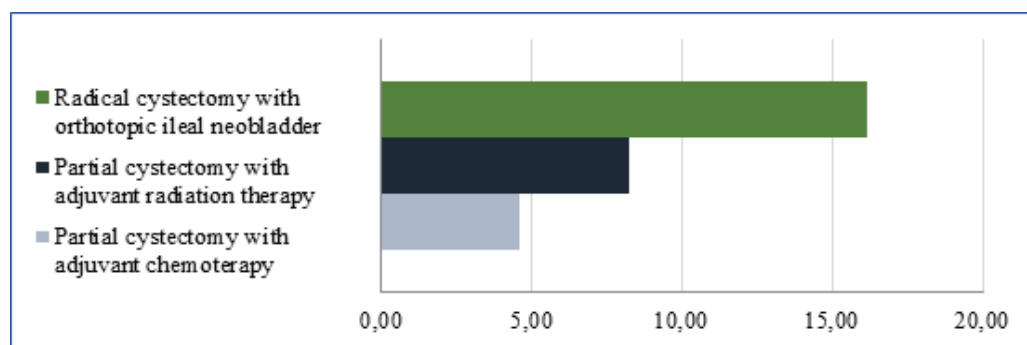


Fig. 1. Assessment of patients' quality of life according to the ICIQ-UI questionnaire
*A higher index means a higher severity of dysfunction

cial/cultural factors since all of these factors can affect sexual function and well-being. Although the European Association of Urology (EAU 2019) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines, 2020) recommend that the standard treatment for MIBC is RC with pelvic lymph node dissection, our retrospective analysis shows a quality-of-life advantage of organ-preserving comprehensive treatment for MIBC (Table 2).

The ICIQ-UI is used to assess the incidence, severity and impact on quality of life (QoL) associated with urinary incontinence in men and women in research and clinical practice worldwide. The data from this questionnaire make it possible to assess the cause, severity and influence of urinary incontinence on patients' quality of life after treatment. According to a given questionnaire scale, 0 points correspond to the absence of urinary incontinence, while 21 points correspond to the maximum impairment.

Functional outcome – urinary incontinence after RC with orthotopic ileal neobladder is one of the main problems affecting the long-term quality of life [3]. Published continence figures in large series range from 90 to 92% for daytime continence, and 80% for nocturnal continence. The high incidence rate of urinary incontinence after cystectomy was associated with the technical aspects of surgery, namely the need to remove the prostate and neurovascular complex to ensure better decision of cancer problems. The worst indicators of urinary incontinence in the group of radiation therapy were due to the phenomena of radiation cystitis and formation of microcysts.

According to Fig. 1, the best outcomes with a lower incontinence rate were in patients after PC, and the worst ones after RC with orthotopic ileal neobladder. These data serve as further evidence of the benefits of PC with adjuvant therapy.

Historical data on the PC published in the 1970s, reported high rates of local recurrence and poor oncologic outcomes [8,14-16]. However, PC has been considered as the least traumatic and oncologically effective treatment [4, 7,10-13, 19]. Unsatisfactory cystectomy results may be due to surgical intervention resulted in erectile dysfunction and urinary incontinence. Our data based on the questionnaire usage suggest that organ-preserving complex MIBC treatment is an alternative to radical cystectomy for the selected patients. Over the last decade the efficiency of organ-preserving complex MIBC treatment was confirmed in literature, this approach not only allows to achieve similar oncological results as in case of RC, but also gives an opportunity to improve patients' long-term quality of life [10]. Our study is limited by its retrospective nature and small sample size. However, we confirmed that PC can provide adequate control of MIBC in the individual cases and showed that it offers patients a good chance of long-term bladder preservation providing satisfactory overall postoperative health and living quality. It is our belief that the patient's age, psycho-emotional status, and the spread of the tumor process are important for achievement the better quality of life outcomes in terms of erectile function and urination quality. However, it is important to inform patients that organ-preserving treatment allows to achieve better quality of life outcomes, the treatment process may be longer than after RC with MIBC.

Conclusion. To date there is no universal questionnaire that covers all aspects of quality of life of MIBC patients after surgical treatment, particularly urination and sexual function. When choosing the MIBC treatment a critical approach should be taken in the indications for cystectomy or open resections. Ac-

cording to our study data the quality of patients' life after organ-preserving treatment is high. However, the oncological aspect should be a priority when choosing a treatment method, and therefore, the randomized studies should be conducted.

REFERENCES

1. Деривация мочи у больных пожилого возраста после цистэктомии /И. В. Семенякин, М. И. Васильченко, Е. А. Яшин, Д. А. Зеленин //Клиническая геронтология. 2014. N 3-4. С. 13-15.
2. Старцев В.Ю. Современные возможности органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / В.Ю. Старцев, И. Н. Диленок, Т. Р. Джемилев // Урологический вестник. 2019. №1. Спецвыпуск.
3. A systematic review and meta-analysis of quality of life outcomes after radical cystectomy for bladder cancer/ L.S.Yang, B. L. Shan, L. L. Shan, P. Chin, S. Murray [et al.]// Surg. Oncol. 2016. Vol. 25, N3. P. 281–297. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.05.027.
4. Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer: a comprehensive review/J. Hamad, H. McCloskey, M. Milowsky, T. Royce, A. Smith// Int Braz J Urol. 2020. Vol. 46,N2. P.169-184. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.99.01.
5. EORTC Quality of Life Group.Phase 1-3 of the cross-cultural development of an EORTC questionnaire for the assessment of sexual health in cancer patients: the EORTC SHQ-22/A. S. Oberguggenberger, E. Nagele, E. C. Inwald, K. Tomaszewski, A. Lanceley, A. Nordin [et al.]// Cancer Med. 2018.Vol. 7,N3. P.635-645. doi: 10.1002/cam4.1338.
6. Hajebrahimi S. International Consultation on Incontinence Questionnaire short form: comparison of physician versus patient completion and immediate and delayed self-administration. Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF)/ S. Hajebrahimi, J. Corcos, M.C. Lemieux//Urology. 2004. Vol. 63,N6.P.1076-1078. DOI: 10.1016/j.urology.2004.01.005.
7. Knoedler J. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. Review/ J. Knoedler, I. Frank // Curr Opin Urol. 2015. Vol.25(2). P.111-115. Doi:10.1097/ MOU.0000000000000145.
8. Novick A. C. Partial cystectomy in the treatment of primary and secondary carcinoma of the bladder/ A. C. Novick, B. H. Stewart// J. Urol. 1976. Vol.116,N5. P. 570–574. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)58915-6.
9. Oncological outcomes, quality of life outcomes and complications of partial cystectomy for selected cases of muscle-invasive bladder cancer/ J. Ebbing, R. C. Heckmann, J. W. Collins, K. Miller, B. Erber [et al.]//Nature. Scientific Reports 8. 2018. 8. Article number: 8360.
- 10.Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy/ J. Knoedler, I. Frank //Curr. Opin. Urol. 2015. Vol. 25,N2. P. 111–115. doi: 0.1097/MOU.0000000000000145.
11. Partial cystectomy does not undermine cancer control in appropriately selected patients with urothelial carcinoma of the bladder: a population-based matched analysis/ U. Capitanio, H. Isbarn, Sh. F. Shariat, K. Jeldres, L. Zini [et al.]// Urology. 2009. Vol.74,N4. P. 858–864.DOI: 10.1016/j.urology.2009.03.052.
12. Partial cystectomy for muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder: a contemporary review of the M. D. Anderson Cancer Center experience/ W. Kassouf, D. Swanson, A. M. Kamat, D. Leibovici, A. Siefker-Radtke [et al.]// J. Urol. 2006. Vol.175,N6. P. 2058-2062. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00322-3.
13. Peak T. C. Partial cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: a review of the literature/ T.C. Peak, A. Hemal// Transl Androl Urol. 2020. Vol.9,N6. P.2938-2945. Doi: 10.21037/

tau.2020.03.04.

14. Resnick, M. I. Segmental resection for carcinoma of the bladder: review of 102 patients/ M. I. Resnick, V. J. Jr. O'Conor// J. Urol. 1973. Vol.109, N6. P.1007–1010. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)60608-6.
15. Rivera I. Bladder – Sparing Treatment of Invasive Bladder Cancer / I. Rivera, L. Wajzman //Cancer Control. 2000. Vol. 7, No.4. P. 340-346.
- 16.Schoborg T. W. Carcinoma of the bladder treated by segmental resection /T. W. Schoborg, J. L. Sapolsky, C. W. Lewis// J. Urol.1979. Vol.122, N.4. P. 473–475. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)56469-1.
17. Svekline T.A. Quality of life in patients with muscle-invasive bladder cancer stages T2B AND T3A after surgical treatment/ T. A. Svekline, V. N. Krupin // Cancer Urology. 2012.Vol.8, N3. P. 55-59. https://doi.org/10.17650/1726-9776-2012-8-3-55-59.
- 18.The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology/ N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull [et al.]// J. Natl. Cancer Inst. 1993.Vol. 85, N5. P.365–376.
- 19.Unmet needs in sexual health in bladder cancer patients: a systematic review of the evidence/ A. Bessa A., R. Martin, C. Häggström, S. Amery [et al.] // BMC Urology. 2020. Vol. 20, N64. https://doi.org/10.1186/s12894-020-00634-1.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER AFTER ORGAN-PRESERVING TREATMENT

Gatslerelia Z.

Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine

The aim of the study was to analyze the quality of life of MIBC 120 patients life after RC with ileocystoneoplasty (ICNP) – 42 patients, after partial cystectomy (PC) with adjuvant radiotherapy (RT) – 41 patients and after PC with adjuvant chemotherapy (CT) – 37 patients. The age of the patients ranged 58 to 62 years.

All patients had morphologically confirmed urothelial carcinoma of various differentiation degree. The patients' quality of life has been studied using three questionnaires. The first one is a modern version of the EORTC quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30). The second questionnaire is the Sexual Health Questionnaire (EORTC SHQ-C22) which was developed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer to assess the sexual health of cancer patients. A third questionnaire ICIQ-UI is a tool to assess the frequency, severity and impact on quality of life (QoL) of urinary incontinence in men and women in research and clinical practice worldwide. The hypothesis of the difference between the groups has been verified using the nonparametric Kruskal-Wallis H-test. Performed studies have confirmed that PC can provide adequate control of the MIBC in selected cases and have shown that PC offers the patients a good chance of long-term bladder preservation providing a satisfactory post-operative health status overall and a high quality of life.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, radical and partial cystectomy, adjuvant radio- and chemotherapy, quality of life.

РЕЗЮМЕ

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Гацерелия З.В.

Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

Целью исследования явился анализ качества жизни 120 пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии (РЦ) с илеоцистонеопластикой (ИЦНП) – 42 пациента, после парциальной цистэктомии (ПЦ) с адьювантной лучевой терапией (ЛТ) – 41 пациент и после ПЦ с химиотерапией (ХТ) – 37 пациентов. Возраст пациентов варьировал в пределах от 58 до 62 лет. У всех пациентов морфологически подтверждена уротелиальная карцинома различной степени дифференцировки опухоли. Изучение качества жизни пациентов проводили с помощью трех опросников. Первый - современная версия опросника Европейской организации и лечения рака EORTC QLQ-30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer). Второй опросник - EORTC SHQ-C22,

разработанный Европейской организацией лечения рака для оценки сексуального здоровья больных раком. Третий опросник - ICIQ-UI - для оценки частоты, тяжести и влияния на качество жизни (QoL) недержания мочи у мужчин и женщин в исследовательской и клинической практике во всем мире. Проверку гипотезы о разнице между группами проводили с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Проведенные исследования подтвердили, что ПЦ может обеспечить адекватный контроль мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в отдельных случаях и обеспечивает пациентам долговременное сохранение мочевого пузыря, удовлетворительное послеоперационное состояние здоровья в целом и высокий уровень качества жизни.

რეზიუმე

შარდის ბუშტის კუნთოვან-ინვაზიური კიბოს მქონე პაციენტთა ცხოვრების ხარისხი ორგანო-შენარჩუნებითი მკურნალობის შემდეგ

ზ.გაწერელია

კიევის საქალაქო კლინიკური ონკოლოგიური ცენტრი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შარდის ბუშტის კუნთოვან-ინვაზიური კიბოთი დაავადებული 120 პაციენტის ცხოვრების ხარისხის ანალიზი რადიკალური ცისტექტომიის ილეოციტონეოპლასტიკასთან ერთად (იცი) - 42 პაციენტი, პარციალური ცისტექტომიის (პცი) და ადიუვანტური სხივური თერაპიის (ასთ) შემდეგ - 41 პაციენტი, 37 პაციენტი პარციალური ცისტექტომიით (პცი) და ქიმიოთერაპიით (ქთ). პაციენტების ასაკი მერყეობდა 58-დან 62 წლამდე. ყველა პაციენტს მორფოლოგიურად დაუდასტურდა სიმსივნის სხვადასხვა ხარისხის უროთელური კარცინომა. პაციენტების ცხოვრების ხარისხი შესწავლილი იყო სამი კითხვარის გამოყენებით: EORTC ცხოვრების ხარისხის კითხვარის თანამედროვე ვერსია (EORTC QLQ-C30); სექსუალური ჯანმრთელობის კითხვარი (EORTC SHQ-C22), რომელიც შემუშავებულია კიბოს

კვლევისა და მკურნალობის ევროპული ორგანიზაციის მიერ. მესამე კითხვარი - ICIQ-UI - მამაკაცებში და ქალებში შარდის შეუკავებლობის, სისხირის და სიმძიმის შესაფასებლად, რომელიც გამოიყენება კვლევის და კლინიკურ პრაქტიკაში მთელი მსოფლიოს მასშტაბით. ჯგუფებს შორის განსხვავების ჰიპოთეზა დადასტურდა კრასკელ-უოლისის არაპარამეტრიული კრიტერიუმის ტესტის გამოყენებით. კვლევებმა დაადასტურა, რომ პარციალური ცისტექტომიის შეუძლია შარდის ბუშტის კუნთოვან-ინვაზიური კიბოს ადეკვატური კონტროლის უზრუნველყოფა. კვლევებმა გამოავლინა, რომ პარციალური ცისტექტომია პაციენტებს აძლევს შარდის ბუშტის ხანგრძლივად შენარჩუნების კარგ შანსებს, რაც ოპერაციის შემდგომ დასაკმაყოფილებელ ჯანმრთელობის მდგომარეობას და ცხოვრების მაღალ ხარისხს უზრუნველყოფს.

COMBINED CARIES AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Borysenko A., Timokhina T., Kononova O.

Bohomolets National Medical University, Department of Therapeutic Stomatology, Kyiv, Ukraine

The prevalence of hard tooth tissue diseases (dental caries) is very high (up to 96,0%) among young people in former Soviet Union, especially in Ukraine. Diseases of the digestive system have same prevalence.

It should be noted that advertising for medical help for these diseases does not always occur on time. This is due to the reluctance of treatment to the doctor (dentist), and practice of avoiding treatment generally that begins in adolescence. Survey shows that about 63,0% of young men and 87,0% of young women take drugs for the treatment of gastrointestinal disorders and pain symptoms in dental diseases without the recommendations of a doctor (dentists) focusing solely on commercial advertising [1,2,8].

Today is clearly proven the relationship between diseases of the digestive tract and pathological processes that occur in the oral cavity [8,19,21]. It was found that oral diseases have a direct influence on the condition of the digestive system. It was proved that receptors which are located in the oral mucosa, affecting the motility and secretory activity of the digestive system. Along with this, it was found that "pathological" reflexes of internal organs have a negative influence on the oral cavity [3-5,9,15]. Caries and its complications take the leading role in the development of gastrointestinal diseases in young people. The organism of young people is influenced by constant microbial invasion and sensitization when diseases of the digestive system are combined with carious teeth [10].

However, quite often various changes can be determined in the tissues and organs of the oral cavity on the early stages of systemic diseases. This is due to the fact that in the etiology and pathogenesis of dental caries, periodontal and oral mucosa diseases play main local and systemic immunity reactions.

In the organism, there is a close relationship between the main systems, including the endocrine, nervous, hematopoietic, as well as digestive. In different investigations were found likely to increase prevalence and intensity of hard tooth tissue diseases, oral mucosa diseases in adolescents and young people with various diseases of the digestive tract [12-14,20].

A number of researchers found a higher prevalence of caries, oral mucosa diseases, periodontal diseases in children and adults with inflammatory and destructive diseases of the stomach and intestines.

Different researches shown that caries of permanent teeth in children with gastrointestinal pathology was revealed in 78.4% versus 70.6% in children without digestive diseases. Children with gastroduodenitis have higher prevalence and intensity of dental caries, hyposalivation and decrease calcium level in saliva, and acidosis of saliva. It was shown the influence of the stomach and duodenum contents with reflux on the homeostasis of the oral cavity, basic salivation, and also the activation of the demineralizing properties of saliva [22,23].

Investigating of digestive tract diseases influence on the status of the oral cavity in adult patients, researchers pay attention to the intensity of caries, the status of periodontal tissues, the hygienic state of the oral cavity, indicators of local immunity, and some indicators of saliva. Many authors note the high intensity of caries in presence of gastritis and peptic ulcer (PU) up to 22. Such high level of dental lesion in patients with PU is ex-

plained by the gastroesophageal reflux in patients of this group. It contributes to the throwing of gastric juice into the oral cavity, which promotes the development of caries and non-carious diseases, in particular dental erosion [18].

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common diseases of the digestive tract [18]. Some authors believe that principal causes of developing pathologies of periodontal tissues lead to gastroesophageal reflux [4,10]. According to published data, a large number of cases of erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum are accompanied by reflux disease. According to several authors [1,7], the fact of deterioration of the hygienic state of the oral cavity in people with pathology of the digestive system can change the biochemical composition of the saliva and, in particular, affect tooth decay with caries. However, the role of saliva is currently undeniable in supporting the physiological and development of pathological processes of hard and soft tissues of the oral cavity.

It was found that patients with peptic ulcer (PU) in 98% have combined immune system deficiency. It is not known what is the primary factor of internal organs diseases with subsequent damage to the oral cavity or vice versa. Authors associate indications of immunological deviations with the localization of the ulcer, the nature and period of the course of the PU, as well as with the clinical signs of periodontitis. An important role among the components of the immune defense of the oral cavity belongs to non-specific humoral factors [6,17] produced by various cells. These include the so-called factors of natural resistance: lysozyme, lactoferrin, lactoperoxidase, mucin, interferon, some components of complement, etc. All these factors are present in saliva in significant quantities and directly involved in the destruction or suppression of the vital activity of microorganisms. These components act in a complex manner, duplicate each other, which increases the final effect of protection. However, describing the properties of saliva, researchers adhere mainly to their changes in various types of dental pathology, not taking into account the general condition of the body.

Material and methods. In total were examined 33 patients with dental caries in age from 18 to 25 years (average age - 20,4±0,9 years), 21 (63.7%) of them were men and 12 (36.4%) were women. The main group consisted of 17 patients who had a combined dental pathology (caries) and gastroesophageal reflux disease. The comparison group consisted of 16 people who had dental caries without the other systemic diseases. The groups were randomized by age and sex.

All patients who were included in the study evaluated the dental status, immunological analysis of blood and saliva, gastroesophageal reflux disease assessment by questionnaire.

All patients were investigated for dental status with registration of the prevalence and intensity of dental caries (DMF + dm, DMF).

All patients were investigated for dental status with registration of the prevalence and intensity of dental caries. Were determined the intensity and prevalence of dental caries (DMF + dm, DMF). The structural resistance of dental hard tissues was determined by using ERT test [16]. Hygienic status of the oral cavity was determined by using the Green-Vermillion (1964) [24] and Silness-Loe (1964) Index [28]. Papillary-marginal alveolar index (PMA) was used to determine the intensity of periodontal

inflammation [27]. The intensity of gingival bleeding was evaluated by index SBI (H.P. Muhlemann, S. Son (1971) [26].

Also were conducted a questionnaire survey of 33 patients, body mass index (BMI = 22.8±2.07 kg / m²), who complained of heartburn and had endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease (non-erosive form). Questionnaire survey was carried out by using a special questionnaire to identify the clinical symptoms of gastroesophageal reflux disease, risk factors for heartburn and the course of the disease, the nature and prevalence of esophageal manifestations.

Immunological screening was carried out on 1st -2nd day from the first date of application and after 6 months and includes conducting tests of I and II levels according to the requirements of World Health Organization (WHO) Memorandum. Quantify major populations and subpopulations of lymphocytes to determine their functional activity of serum immunoglobulins, the concentration of circulating immune complexes of different molecular size, the phagocytic activity of neutrophils and cytokine status.

Defining phenotype lymphoid cells conducted indirect immunofluorescent method using monoclonal antibodies produced by "Sor-bent service" (Moscow, Russia) against CD 3 lymphocyte antigens, CD 4, CD 8, CD 16, CD 22, with a final count on the fluorescent microscope "LUMAM I3" 200 of each cell phenotype.

Using this method were defined the following lymphocyte subsets - CD3+ lymphocytes (T-cells) CD4 + lymphocytes (T-helper) CD8 + lymphocytes (T-cytotoxic lymphocytes / suppressor) CD16 + cells (NK-cells), CD22 + lymphocytes (B -cell).

The functional activity of T-lymphocytes was studied morphological method by determining the proliferative activity of lymphocytes in lymphocyte blast transformation reaction (LBTR) with mitogen phytohemagglutinin (PHA) from «Burr-oughs Welcome».

The phagocytic activity of neutrophils was assessed by the degree of absorption of latex particles with calculation Hamburg phagocytic index and phagocytic number Wright.

The study of the functional state of B-lymphocytes was carried out by determining the level of the main classes of serum immunoglobulins Ig G, Ig A, Ig M by simple radial immunodiffusion in a gel according to G., Mancini et al., 1965 [25].

The concentration of circulating immune complexes (CICs) in the serum was determined by precipitation in polyethylene

glycol solution (PEG-6000) on microspectrophotometry «Specol-21» (Germany) at a length wave 450 nm. At the same time, based on the differentiated precipitation in a 2.5%, 3.5% and 7.0% PEG-6000 solution, CICs fractions with different molecular weights - large-molecular (> 19S), medium- (11-19S) and small-molecular (<11S) CICs, with the last two fractions of the CICs showed high pathogenic properties.

The obtained results were processed by statistical methods using personal computers [11].

Results and discussion. As seen from the data presented in Table 1, in patients with concomitant gastroesophageal reflux disease the prevalence of caries was significantly higher than in healthy individuals without pathology of the digestive system. Indicator of dental caries intensity (DMF) in the main group was also in 1.7 higher (p <0,05). The results of the stability values of hard tissue to the effects of cariogenic factors had a high positive correlation with the intensity of dental caries lesions (r=0,68). This confirms the presence of interconnections of manifestations of somatic pathology with the development of dental caries, especially against the background of a decrease in caries resistance.

An objective dental examination during the initial examination was also established that in the main group were significantly higher hygienic index of Green-Vermillion and Silness-Loe in 1.6 and 2.1 times, accordingly. PMA index was 21.35±1.96%, that indicating the presence of mild gingivitis and bleeding index was 1.53±0.03 points (Table 2).

A study was also conducted of the main manifestations of gastroesophageal reflux disease in the examined individuals. Analyzing the survey data in 77.4% (13 people) of respondents, the appearance of heartburn caused significant physical exertion (including physical education classes) and the adoption of fatty foods. Overeating has led to the emergence of heartburn in 52.9% of the respondents, smoking - at 29.4%, alcohol - in 23.5%, coffee - in 29.4% of the respondents.

Survey results also indicate a high incidence of flatulence among respondents that confirm previous studies on the negative impact of bloating in the onset and progression of gastroesophageal reflux disease. Thus, 12 (70.59%) patients are periodically disturbed distension.

The assessment of indicators of the immune status in patients with caries and gastrointestinal pathology was made.

Table 1. The prevalence rate of dental caries and tooth enamel resistance cariogenic factors in the examined persons (M±m)

Indicators	Patient groups		Probability of difference indicators
	Main group (n=17)	Comparison group (n=16)	
Caries prevalence (%)	72, 2	54, 4	
Dental caries intensity (DMF)	4,31±0,21	2,53±0,14	p <0,05
Enamel resistance	41,8±2,1	42,7±2,3	p <0,05

Table 2. Oral hygiene and periodontal tissue status indices in the examined individuals (M±m)

Indicators	Patient groups		Probability of difference indicators
	Main group (n=17)	Comparison group (n=16)	
Green-Vermillion index	1,95±0,07	1,32±0,06	P<0,05
Silness-Loe index	0,72±0,08	0,36±0,05	P<0,05
PMA, %	21,35±3,21	9,31±1,02	P<0,05
SBI index	1,53±0,05	0,62±0,04	P<0,05

Table 3. Cellular immunity status in patients with caries and gastroesophageal reflux disease (M±m)

Immunological indicators	Main group (n=17)	Comparison group (n=16)	Probability of difference indicators
Leukocytes, · 10 ⁹ /l	6,15±0,27	5,87±0,32	P>0,05
Lymphocytes, %	30,20±1,65	32,30±1,31	P>0,05
CD3 ⁺ lymphocytes, %	56,12±1,17	57,16±1,21	P>0,05
CD4 ⁺ lymphocytes, %	40,98±1,49	36,40±1,63	P>0,05
CD8 ⁺ lymphocytes, %	16,70±0,94	24,60±1,19	P<0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,42±0,09	1,32±0,07	P<0,05
CD22 ⁺ lymphocytes, %	42,40±1,47	34,96±1,23	P<0,05
CD16 ⁺ lymphocytes, %	16,80±0,83	16,29±0,87	P>0,05

Table 4. The functional activity of T-lymphocytes and neutrophils in patients with caries and gastroesophageal reflux disease (M±m)

Immunological indicators	Main group (n=17)	Comparison group (n=16)	Probability of difference indicators
LBTR with PHA, %	78,30±2,39	79,80±2,13	P>0,05
Spontaneous LBTR, %	4,98±0,18	3,96±0,15	P<0,05
Phagocytic index, %	84,33±0,97	75,85±1,29	P<0,05
Phagocytic number	15,28±0,23	9,63±0,19	P<0,05

Table 5. Humoral immunity status in patients with gastroesophageal reflux disease, coupled with caries (M±m)

Immunological indicators	Main group (n=17)	Comparison group (n=16)	Probability of difference indicators
Ig G, g/L	12,95±0,45	13,52±0,71	P>0,05
Ig A, g/L	1,86±0,09	1,92±0,06	P>0,05
Ig M, g/L	1,21±0,07	1,26±0,05	P>0,05
CICs large (>19 S), c.u.	34,35±1,09	43,20±0,83	P<0,05
CICs medium (11-19 S), c.u.	44,26±1,16	36,12±2,53	P<0,05
CICs small (<11 S), c.u.	18,42±0,13	12,55±0,19	P<0,05

The relative populations of CD3⁺ lymphocytes were not significantly different in the groups of patients, the total number of leukocytes and lymphocytes also had no significant differences.

The relative number of CD4⁺ lymphocytes/helper-inductors in the main group and comparison group had no significant differences.

The relative number of subpopulations of CD8⁺ lymphocytes in the main group was significantly lower by 32.12% (p <0.05) relative to the comparison group. As a result, was revealed an increase of the immunoregulatory index, which indicates an imbalance of immunoregulatory subpopulations associated with the development of autoimmune disorders in gastroesophageal reflux disease.

The level of B-lymphocyte population in patients with gastroesophageal reflux disease with caries significantly exceeded the data of the comparison group by 21.5% (p <0.05).

The number of natural killer cells does not differ from the standard values of both and examined between the groups.

By analyzing the above data, it should be noted that the reason for the activation of T- and B-lymphocytes of peripheral blood is gastroesophageal reflux disease when it is combined with caries

promotes activation of immune system cells due to the appearance in blood of autoantigens.

The high number of activated lymphocytes can also be due to a significant content of proinflammatory cytokines - TNF- α and IL-1 β , the level of which is elevated in patients with gastroesophageal reflux disease and caries.

Based on the detected changes in the quantitative composition of the main lymphocyte subpopulations were studied functional activity of immune cells in patients with gastroesophageal reflux disease and dental caries (Table 4).

As studies have shown, the proliferative activity of T-lymphocytes in patients with gastroesophageal reflux disease and dental caries was normal and had no significant difference between the examined groups. The presence of gastroesophageal reflux disease in patients with tooth decay is the spontaneous activation of lymphocytes proliferation by 25.8%, which may be a manifestation of how autosensibilization to own tissues, and indicate the presence of circulating self antigens, which stimulate cell proliferation, and is a feature inherent in subclinical inflammation in the immune gastroesophageal reflux disease.

Table 6. Local immunity status in the oral fluid of patients with gastroesophageal reflux disease, coupled with caries (M±m)

Immunological indicators	Main group (n=17)	Comparison group (n=16)	Probability of difference indicators
Ig G, g/L	3,83±0,21	2,82±0,34	P<0,05
SIg A, g/L	0,16 ±0,01	0,31±0,02	P<0,05
CICs large (>19 S), c.u.	28,43±1,21	35,61±1,46	P<0,05
CICs medium (11-19 S), c.u.	55,46±2,31	43,36± 1,84	P<0,05
CICs small (<11 S), c.u.	35,72±2,06	22,16±1,74	P<0,05
TNF-α, pg/mL	74,6 ±3,7	53,9±3,1	P<0,05

In both groups surveyed were found an increase in phagocytic activity of neutrophils, significantly higher rates of phagocytic and phagocytic index due to a prevalence and intensity of caries process.

Despite the presence of B-lymphocytosis in patients with gastroesophageal reflux disease and dental caries concentration of serum Ig G, Ig A, of Ig M in both groups surveyed did not have significant differences.

In the body of patients with gastroesophageal reflux disease caries was found increased content of the medium and small molecular CICs that had pathogenic properties (Table 5). Increasing concentrations of pathogenic CICs in patients with gastroesophageal reflux disease, coupled with caries, accompanied by increased activation of autologous peripheral blood lymphocytes, an increase of spontaneous proliferative activity of lymphocytes, is a consequence of the development of gastroesophageal reflux disease.

Thus, as a result of studies, patients with gastroesophageal reflux disease when it is combined with caries observed changes in the immune system, which are features of subclinical immune inflammation.

Also, a study was conducted of local immunity of the oral fluid of persons surveyed (Table 6).

As can be seen from the data presented in Table 6, individuals with caries and pathology of the digestive tract due to the constant chemical (acid or alkali) irritation of the oral mucosa is observed significantly higher levels of proinflammatory cytokines - tumor necrosis factor-α (TNF-α), increased IgG concentration as a result of antigen challenge and also significantly lower concentration of secretory IgA (SIg A).

Reduced concentration of the latter, in an apparent, and is one of the reasons for the large intensity and prevalence of caries in patients with gastroesophageal reflux disease.

Because of the aforementioned disorders revealed CICs imbalance in oral liquid of main examined group.

Conclusions. The study revealed a higher intensity of the carious process in patients with gastroesophageal reflux disease. It is connected with a permanent lesion mucous membrane of the oral cavity acid.

Furthermore, it was found violation in terms of concentration with increasing local immunity oral liquid proinflammatory factors and a reduced concentration of secretory IgA namely with concomitant pathologies of the gastroesophageal reflux disease (GERD).

REFERENCES

1. Бавыкина Т.Ю., Ефремова О.А. Полость рта – зеркало заболеваний внутренних органов. Научные ведомости Белго-

родского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 14 (10): 236–238.

2. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. Мед-пресс. Москва: 2001. - 320 с.

3. Виноградова Т.Г. Неприятный запах изо рта – галитоз, причины и возможности лечения. Вестник ВГМУ. 2014; 2:129–131.

4. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення. Сучасна гастроентерологія та гематологія. 2000; 1: 17-20.

5. Гонтарев С.Н., Гонтарева И.С., Замулин Д.О., Мишенин М.О. Многомерный математический анализ связи хронического пародонтита у детей. Актуальные вопросы клинической стоматологии. Сборник научных работ. 2016: 47–51.

6. Еремин О.В., Лепилин А.В., Козлова И.В., Каргин Д.В. Коморбидность болезней пародонта и желудочно-кишечного тракта. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009; 3:45-48.

7. Есаян З.В. Клиническая характеристика состояния тканей пародонта у больных с хроническим неспецифическим язвенным колитом. Український стоматологічний альманах. 2012; 1: 53-58.

8. Кирсанов А.И., Горбачева И.А., Шабак-Спаский П.С. Стоматология и внутренние болезни. Пародонтология. 2000; 4: 23–25.

9. Кобозев М.И., Романенко И.В., Манвелян А.С., Булгаков В.С. Изменения слизистой оболочки языка при некоторых системных заболеваниях организма человека. Вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2006; 8: 364–365.

10. Луцкая И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2013; 6 (6): 32–53.

11. Мінцер О.П., Вороненко Ю.В., Власов В.В. Обробка клінічних та експериментальних даних у медицині. Київ: Вища школа, 2003. – 350 с.

12. Мосеева М.В., Попова О.П., Гасников К.В., Садилова П.Ю. Влияние контролируемой гигиены полости рта на агрессивно-протективный потенциал интрагастральной среды у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. Медицинский альманах. 2011; 4: 131–133.

13. Мосеева М.В., Хохлачева Н.А. Влияние стоматологических профилактических мероприятий на агрессивно-протективный потенциал желудка при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны. Практическая медицина. 2013. 4 (72): 70–74.

14. Мосеева М.В. Отдельные аспекты организации профилактической работы врача-стоматолога с пациентами гастроэнтерологического профиля. Практическая медицина. 2009; 33: 73–75.

15. Назарян Р.С., Карнаух Е.В. Внутриворотные проявления гастроэзофагально-рефлюксной болезни у детей. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011; 22 (117): 244–248.
16. Окушко В. Р., Косарева Л. И. Методика выделения диспансерных групп школьников на основе донозологической диагностики кариеса зубов // Стоматология. 1983; 6: 8-10.
17. Оскольский Г.И., Непомнящих Л.М., Юркевич А.В., Лушникова Е.Л., Юркевич Н.В. Взаимосвязь патологических проявлений в слизистой оболочке полости рта (СОПР) и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Дальневосточный медицинский журнал. 2010; 3: 130–133.
18. Рябоконт Е.Н., Олейничук В.В., Соколова И.И. Стоматологические аспекты эрадикации *Helicobacter pylori*. Вісник проблем біології і медицини. 2013; 1: 285–289.
19. Соколова О.А., Аванесов А.М. Изменения слизистой оболочки полости рта при патологии желудочно-кишечного тракта. Вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2009; 5: 216–217.
20. Тарасенко Л.М., Скрипник І. М., Непорада К. С. Патогенетичні механізми кореляції стресорного пошкодження пародонта та шлунка. Фізіологічний журнал. 2000; 46 (4): 76–79.
21. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 3 (115): 90–93.
22. Уразова Р.З., Шамсутдинов Н.Ш., Казанцева Т.Ю. Состояние слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter Pylori*. Стоматология. 2001; 1: 72-76.
23. Хайкин М.Б., Дмитриенко С.В., Осадчук М.А. Клинические и морфофункциональные особенности течения воспалительных заболеваний пародонта у больных с гастродуоденальными язвами. Вестник СамГУ. 2006; 6 (2): 153–158.
24. Green J. C., Vermillion J.R. The simplified oral hygiene index. J. Am. Dent. Assoc., 1964; 68: 7-10.
25. Mancini G., Carbonare A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunology.- 1965.-2.- P.235.
26. Mühlemann H.R. Gingival sulcus bleeding – a leading symptom in initial gingivitis. Helv. Odontol. Acta, 1971; 15: 107–110.
27. Parma C. Parodontopathien. Leipzig: Barth; 1960. 203 p.
28. Silness J., Loe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol. Scand. 1964; 22: 121-135.

SUMMARY

COMBINED CARIES AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Borysenko A., Timokhina T., Kononova O.

Bohomolets National Medical University, Department of Therapeutic Stomatology, Kyiv, Ukraine

Caries and its complications take the leading role in the development of gastrointestinal diseases in young people. Gastroesophageal reflux disease is one of the most common diseases of the digestive tract. An important role among the components of the immune defense of the oral cavity belongs to non-specific humoral factors produced by various cells that act in a complex, which increases the final effect of protection.

Aim of the study - to determine the indices of local immunity in patients who had combined dental pathology (caries) and gastroesophageal reflux disease.

In total were examined 33 patients with dental caries in age from 18 to 25 years, including 21 men and 12 women. The main group consisted of 17 patients who had a combined dental pathology (caries) and gastroesophageal reflux disease. The comparison group consisted of 16 people who had dental caries without other systemic diseases.

All patients, who were included in the study was carried out the following researches: a study of the dental status, an immunological study for all patients with the determination of a quantitative assessment of the main populations and subpopulations of lymphocytes, determination of their functional activity, determination of level of serum immunoglobulins, determination of the concentration of circulating immune complexes of various molecular sizes, phagocytic activity of neutrophils and cytokine status in serum and oral fluid, as well as assessment of the course of gastroesophageal reflux disease with questionnaires.

The results of the values of the resistance of hard tissues to the effects of cariogenic factors had a high positive correlation with the intensity of dental caries lesions. That confirms the presence of a relationship between manifestations of systemic diseases together with the development of dental caries, especially against the background of a decrease in caries resistance. In the presence of gastroesophageal reflux disease in patients dental caries detected spontaneous activation of lymphocyte proliferation by 25.8%, an increasing of the phagocytic activity of neutrophils, detected significantly higher indicators of the phagocytic number and phagocytic index, increased content of medium and small molecular circulating immune complexes with pathogenic properties. Detected significantly higher content of pro-inflammatory cytokines - tumor necrosis factor- α , an increased concentration of IgG as a result of antigenic stimulation, and also a significantly lower concentration of secretory IgA. It has been established that in patients with gastroesophageal reflux disease combined with dental caries observing changes in the immune system, which bear the features of subclinical immune inflammation.

The study revealed a higher intensity of the carious process in patients with gastroesophageal reflux disease, which is associated with permanent acid damage of the oral mucosa. Furthermore, it was found violation in terms of concentration with increasing local immunity oral liquid proinflammatory factors and a reduced concentration of secretory IgA namely with concomitant pathologies of the gastroesophageal reflux disease.

Keywords: caries, gastroesophageal reflux disease, local immunity, cytokines, secretory immunoglobulin A, circulating immune complexes, blood serum, oral fluid.

РЕЗЮМЕ

СОЧЕТАНИЕ КАРИЕСА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Борисенко А.В., Тимохина Т.А., Кононова О.В.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, кафедра терапевтической стоматологии, Киев, Украина

Цель исследования - определить показатели местного иммунитета у больных стоматологическими заболеваниями

(კარიეს), სოცეტანნი მის გასტროზოფაგეალური რეფლუქსური ბოლენი.

ობლედოვანი 33 ბოლნი კარიესო მ ვოზრასე ატ 18 დო 25 ლე, აზ ნიხ 21 მუჯინა ა 12 ჟენჯინ. ოსოვნური გრუპი სოვასილი 17 პაციენტი ს კარიესო მ სოცეტანი ს გასტროზოფაგეალური რეფლუქსური ბოლენი, გრუპი სრავნიანი - 16 ბოლნი კარიესო მ დრუგი ობესომატიკური ბოლენი. ო ვსეხ პაციენტი ობლედოვანი სტომატოლოგიკური სტაუსი, პროვედენი იმუნოლოგიკური ისლედოვანი ს კოლიკური ობლენი ოსოვნნი პოპულიანი ს სუბპოპულიანი ლიმფოციტი, ობლედენი იხ ფუნქციონალური აქტივნი, ოვნი სავოროტური იმუნოგლობულინი, კონცენტრაციი სირკულირუიანი იმუნური კომპლექსი რალიკური მოლეკულიანი რაზერი, ფაგოციტარი აქტივნი ნეიტროფილი ს ციოკინური სტაუსი მ სავოროტური კრუნი ს როვოი ჟიკოტი, ა ტაკე ობლენი ტენიანი გასტროზოფაგეალური რეფლუქსური ბოლენი ს ისლედოვანი ობლენი ობლენი.

რეზულტატი ვანიანი რეზისტენტი ტრედი ტრენი ჟოვი კ ვოდეივნი კარიესოგენნი ფაქტორი იმეი ვოკოკური პოლიკური კორელიკური სავი ს ინტენსივნი პორაჟენი ჟოვი კარიესო მ, კო მდრეჟდენი ნალიკური ვაიკოსავი პროვანი სომატიკური ბოლენი ს რავიკური კარიესი ჟოვი, ოსობენი ნა ფონე პონიჟენი კარიესრეზისტენტი. პრო ნალიკური გასტროზოფაგეალური

რეფლუქსური ბოლენი ო ბოლნი კარიესო მ ვიკლენი აქტივანი სპონტანი პროლიფერაციი ლიმფოციტი ნა 25,8%, პოვიანი ფაგოციტარი აქტივნი ნეიტროფილი, დო სოვონი ბოლენი ვოკიკური პოკაზატი ფაგოციტარი კოლი ს ფაგოციტარი ინდეკსი, პოვიანი სოცეტანი სრენე-ნი სოლიკური სირკულირუიანი იმუნური კომპლექსი ს პათოგენნი სოვიკური. ვიკლენი დო სოვონი ბოლენი ვოკიკური სოვოპალიკური ციოკინი - ფაქტორი ნეკროზი ოპოხლეი- α , პოვიანი კონცენტრაციი IgG, კაკ სლედენი ანტიგენური სტიმულიანი, ა ტაკე დო სოვონი ნიკური კონცენტრაციი სეკრეტორი IgA. ოსოვნენი, კო ო ბოლნი გასტროზოფაგეალური რეფლუქსური ბოლენი პრო იე სოცეტანი ს კარიესო მ ნაბლედოვანი იკლენი მ იმუნური სისტემა, კო ტრე ნოკი სუბკლინიკური იმუნური ვოპალიანი.

პროვედენი ისლედოვანი ვიკლენი დო სოვონი ბოლენი ვოკიკური ინტენსივნი კარიკური პროცესი ო პაციენტი ს გასტროზოფაგეალური რეფლუქსური ბოლენი, ვიკლენი პოვანი კისლური პორაჟენი სლიკური ობოლიკური პოლიკური რა. პრო სოპოვანი ბოლენი ორანი სოვოვანი (გასტროზოფაგეალური რეფლუქსური ბოლენი) ოსოვნენი ნარუიანი მესტნი იმუნური როვოი ჟიკოტი, პროვანიკური ს პოვიანი კონცენტრაციი სოვოპალიკური ფაქტორი ს პონიჟენი კონცენტრაციი სეკრეტორი IgA.

რეზიუმე

კარიესის და გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების კომორბიდობა

ა.ბორისენკო, ტ.ტიმოხინა, ო.კონონოვა

აბოგომოლეცი სს. ეროვნური სამედიკინო უნივერსიტეტი, ტერაპიური სტომატოლოგიის კათედრა, კიევი, უკრაინა

კვლევის მიზანი წარმოადგენდა ადგილობრივი იმუნური სისტემის მანევრებლების შეფასება სტომატოლოგიური დაავადების (კარიესი) და გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების მქონე კომორბიდულ პაციენტებში.

გამოკვლეულია კარიესის მქონე 18-25 წლის ასაკის 33 პაციენტი (21 - მამაკაცი, 12 - ქალი). ძირითადი ჯგუფი შეადგინა 17 პაციენტმა კარიესით და მასთან შერწყმული გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადებით, შედარების ჯგუფი - 16 პაციენტმა კარიესით, სხვა ზოგადი სომატური დაავადების გარეშე. ყველა პაციენტს განესაზღვრა სტომატოლოგიური სტატუსი, ჩატარდა იმუნოლოგიური კვლევა ლიმფოციტების ძირითადი პოპულაციების და სუბპოპულაციების რაოდენობრივი შეფასებით, განსაზღვრულია მათი ფუნქციური აქტივობა, შრატის იმუნოგლობულინების დონე, სხვადასხვა მოლეკულური ზომის მოციტოკულინი იმუნური კომპლექსების კონცენტრაცია, ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობა, სისხლის შრატის და პირის ღრუს სითხის ციტოკინური სტატუსი, ასევე, გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების მიმდინარეობის შეფასება კითხვარების გამოყენებით.

კბილების მაგარი ქსოვილების რეზისტენტობის მნიშვნელობებს კარიესოგენური ფაქტორების მოქმედების მიმართ ჰქონდათ მაღალი კორელაციური კავშირი კბილების კარიესული დაზიანების ინტენსივობასთან, რაც ადასტურებს ურთიერთდამოკიდებულების არსებობას სომატური დაავადების გამოვლინებასა და კარიესის განვითარებას შორის, განსაკუთრებით - დაქვეითებული კარიესრეზისტენტობის ფონზე. გას-

ტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადების არსებობის შემთხვევაში კარიესის მქონე პაციენტებში გამოვლინდა ლიმფოციტების სპონტანური პროლიფერაციის აქტივაცია 25,8%-ით, ნეიტროფილების ფაგოციტური აქტივობის მომატება, ფაგოციტური ინდექსის სარწმუნოდ უფრო მაღალი მანევრებლები, პათოგენური თვისებების მქონე საშუალო- და დაბალმოლეკულური მოციტოკულინი იმუნური კომპლექსების შემცველობის ზრდა.

გამოვლინდა პროანთებითი ციტოკინების სარწმუნოდ უფრო მაღალი შემცველობა - სიმისინის ნეკროზის ფაქტორი α -სი, IgG-ს კონცენტრაციის მომატება - როგორც ანტიგენური სტიმულაციის შედეგი, ასევე, სეკრეციული IgA-ს სარწმუნოდ დაბალი კონცენტრაცია.

დადგენილია, რომ გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადებით პაციენტებს, ამ დაავადების კარიესთან შერწყმისას, აღენიშნება სუბკლინიკური იმუნური ანთების ნიშნების მქონე ცვლილებები იმუნურ სისტემაში.

ჩატარებული კვლევით გამოვლინდა კარიესული პროცესის სარწმუნოდ უფრო მაღალი ინტენსივობა პაციენტებში გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადებით, რაც გამოწვეულია პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის მუდმივი ჰეპური დაზიანებით.

საჭმლის მომწეველი სისტემის ორგანოების თანხლები დაავადების დროს (გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადება) დადგენილია პირის ღრუს ადგილობრივი იმუნური დარღვევები, გამოვლინილი პროანთებითი ფაქტორების კონცენტრაციის მომატებით, ხოლო სეკრეციული IgA-ს კონცენტრაციის დაქვეითებით.

TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS: IN A SINGLE OR MULTIPLE VISITS? (REVIEW)

Khabadze Z., Ahmad W., Nazarova D., Shilyaeva E., Kotelnikova A.

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Chronic apical periodontitis (CAP) is characterized as an inflammatory response in the periapical tissues, that is commonly accompanied with periradicular bone alterations that occur as a result of the interaction between microbial factors and the host's immune system [1,8,12]. CAP is usually asymptomatic, and its diagnosis is mainly based on radiographic periapical examination [13]. CAP mainly occurs as a result of an odontogenic infection, as microbial factors in infected root canals spreads into apical tissue [12]. Many authors argue about the prevalence of CAP, Tiburcio-Machado et al. [13] conducted a study in 2020 that concluded that half of the adult population worldwide has at-least one tooth with Apical Periodontitis, and Novikova et al. [11] mentioned in her study which was conducted in 2018 that the prevalence of Apical Periodontitis is above 60% in the adult population. CAP takes third place after caries and pulpitis in dental diseases [2].

The goal of modern endodontic root canal treatment is to: 1) shape the root canal system using hand files or Ni-Ti rotary instruments, 2) disinfect the root canal system using different irrigation protocols, and 3) hermetically obturate the root canal system with Gutta-percha cones as a filler, upon different types of sealers. One of the main reasons of failed endodontic treatment is the complex anatomy of root canal system, such as ramifications, lateral canals, and anastomoses in the apical third of the root canal system with the high prevalence of bacterial biofilms in them [2,7], which creates a favorable medium for bacterial reproduction [2,12].

Traditionally, the treatment of CAP is divided on two sessions (visits), on the 1st visit the root canal system is shaped, irrigated then temporarily obturated using calcium hydroxide filling as an intercanal medication [2,4,6,11], due to its high pH that creates an alkaline medium that prevents bacterial proliferation and stimulates periodontal and endodontic tissue regeneration [8]. The calcium hydroxide filling is then removed accordingly (after 6-21 days; depending on filling type) and followed by the traditional obturation technique using gutta-percha cones and sealer [2,4,6,8,15].

The goal of literature review was to analyze the efficacy of the 1 visit protocol in the treatment of chronic apical periodontitis, as compared to the traditional 2 visit protocol.

Material and methods. This review follows the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analysis. A detailed Protocol following the PICO system was designed to answer the following question: can patients with Chronic Apical Periodontitis be successfully treated in one visit? Or is the traditional two visit protocol the way to go? (P) Patient/ Problem: Chronic Apical Periodontitis. (I) Intervention: direct one visit obturation with intensive irrigation. (C) Control: Traditional two visit approach. (O) Outcome: Chronic Apical Periodontitis healed or healing/not healed.

An electronic search of English and Russian literature (and some Chinese) was carried out in July 2021 in PubMed, Google scholar, ResearchGate and ScienceDirect databases. Publications between 2011 and 2021 were included.

The combination of these keywords was used in the search: chronic apical periodontitis, apical periodontitis, chronic apical

periodontitis treatment, apical granuloma, chronic apical periodontitis treatment in 1 visit. As a result, 21 articles from PubMed, Google scholar, ResearchGate and ScienceDirect were analyzed.

Inclusion and exclusion criteria: the literature search was limited to dental journal publications published in English and Russian languages. The inclusion criteria was studies containing at least 4 teeth with CAP, randomized and non-randomized clinical studies, clinical research, and case reports. Studies involving patients with a history of other chronic diseases have been dropped out.

The following three outcome variables were defined: A) healing efficiency, B) sealer used, C) irrigation protocol.

All headlines were screened in order to drop out irrelevant studies. After that, abstracts were screened in order to analyze the number of patients and the main characteristics of the study. The publications that remained after the abstract screening were analyzed according to inclusion/exclusion criteria. Finally, 9 articles were included in the present review. A meta-analysis of the data reported in this systematic review could not be performed, due to the heterogeneity of the data of the manuscripts included.

Results and discussion. 21 titles were obtained from the electronic search, ranging from 2011 to 2021. The first screening of headlines and abstracts led to the inclusion of 9 manuscripts.

Regarding the 9 included articles, 4 were clinical studies, 3 were randomized clinical trials, and 2 were case reports. The number of teeth with the diagnosis of CAP included in the selected publications was at least 4 among all articles. In the selected literature, a total number of 1165 teeth were treated. 4 of the selected studies had 2 main groups that compared 1 visit versus 2 visit treatment, and the other 5 analyzed the outcome of a straight-forward 1 visit treatment using different filling/irrigation methods. In order to evaluate healing efficiency, different authors had different revisit gaps, from 1 week up to 6 years, the mean revisit gap was 1.9 years.

A) healing efficiency: periapical inflammation is one of main symptoms of CAP, the healing of the periapical inflammation was the main healing criteria, different authors used different fillings to obturate the root canal system, in the study conducted by Paredes-Vieyra et al. concluded that 1 visit endodontic CAP treatment group showed more promising results (96.57%) as compared to the 2 visit group (88.97%) [4].

Furthermore, most articles in my review favored the 1 visit treatment protocol [2,4,7,11,15,17], as it reduces the number of appointments needed, has a decreased risk of flare-up between appointments, and has a reduced cost as less materials are used [4], moreover, Mitronin et al. stated in his research that was conducted in 2008 that treatment per two visits is accompanied by a certain risk of re-colonization of microorganisms in the root canal [2].

Vera et al. concluded in her histobacteriological study that the use calcium hydroxide as an interappointment medication showed lower presence of microorganisms in the root canal system, although in her study she mentioned that bacteria were found in the middle and/or apical third of 11 of the 13 treated root canal 6 out of 6 that were treated in 1 visit, and 5

of the 7 roots that were treated in the second group, that could result on long term to treatment failure [6].

B) sealer used: sealers used by authors in my literature review included sealers on the basis of calcium hydroxide: Sealapex (Kerr Endodontics, Orange, CA) [4], epoxy resin sealers: AH Plus (Dentsply DeTrey, Konstanz, Germany) [7,10,17], Bioceramic Sealers: BioRoot™ RCS (Septodont) [8], and eugenol free sealer: Granulotec (PD) [11]. Sealers must have a set of important properties, such as biocompatible, bacteriostatic, absence of staining, and radiopacity. As studied showed, bioceramic sealers had the highest success outcome (100%) [7], moreover, bioceramic sealers (MTA) even managed to successfully heal immature teeth with open apexes, but it was treated in two visits after a temporary filling of calcium hydroxide [14,16].

C) irrigation protocol: the irrigation step in an endodontic treatment is one of the main factors of a successful endodontic treatment, as it assures disinfection of the root canal, which in long term prevents recurrence. Most authors favored the use of 3-5.25% sodium hydrochloride and 5-17% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) [4,6,7,8,9,14,17], that removes the smear layer with its organic and inorganic components [3,6,12,17,18]. Verma et al. Investigated the use of different concentrations of sodium hydrochloride (1% or 5%) in primary root canal treatment, the outcome showed no noticeable difference, 5% sodium hydrochloride group had a 81.4% success rate, compared to the 1% sodium hydrochloride group that had a 72.1% success rate [19].

From the analysis of the literature, few studies concerning the effectiveness of the treatment of Chronic apical periodontitis in one or two visits were published. No systematic reviews or meta-analysis were found in the literature. Thus, the purpose of this literature review was to evaluate the reported data in literature analyzing three main aspects: A) healing efficiency, B) sealer used, and C) irrigation protocol.

The topic was focused on the treatment of chronic apical periodontitis in one visit. CAP can be treated in one treatment in one or in two visits, According to the literature, most studies showed no significant difference between one visit as compared to two visits, with the exception of Vera et al. that found the presence of microorganisms in 100% of the root canals that were treated in one visit [6]. Regarding healing efficiency, all cases were examined using radiographs after treatment, with a mean healing period of 1.9 years, Karakov et al. In his research concluded that the use of photodynamic therapy followed by Helbo Endo Blue solution (group 1) showed better outcome as compared to Calasept temporary fillings (group 2), complications in group 1 were 4.5%, and 24% in group 2, laser disinfection showing more promising results was concluded [2].

Moreover, Mozgovaia et al. concluded that the use laser disinfection with hydrodynamic irrigation showed 1.3 times more rapid bone restoration, When it was compared to the conventional 3% sodium hydrochloride as an irrigation protocol [21]. In the recent years, The use of Self-Adjusting Files (SAF) with 3% sodium hydrochloride showed optimal results in shaping and disinfecting the root canal [15], proper shaping of the root canal has become an easier task after the introduction of rotary Ni-Ti instruments, although studies showed that more than 30% of the root canals walls remained untouched after mechanical instrumentation using Ni-Ti files [4].

Several authors mentioned the use of crown-down technique, as it minimizes apically extruded debris during root canal preparation [2,3,9].

Conclusion. Chronic Apical Periodontitis is treatable in one

visit, if done properly, with proper shaping, disinfection, and proper hermetic obturation of the root canal. Bioceramic sealers showed the highest success rate out of all sealers used, the usage of 3-5.25% sodium hydrochloride and 17% ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) showed favorable results, although photodynamic therapy and ultrasonic activated irrigation showed outstanding results.

REFERENCES

1. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontol Scand.* 2019 Apr;77(3):173-180. doi: 10.1080/00016357.2018.1521005.
2. Karakov KG, Gandylyan KS, Khachatryan EE, Vlasova TN, Oganyan AV, Eremenko AV. Comparative Characteristics of the Methods of Treatment of Chronic Periodontitis Using Antibacterial Photodynamic Therapy (Per One Visit) and Calasept Preparation. *J Natl Med Assoc.* 2018 Feb;110(1):73-77. doi: 10.1016/j.jnma.2017.01.013.
3. Almeida G, Marques E, De Martin AS, da Silveira Bueno CE, Nowakowski A, Cunha RS. Influence of irrigating solution on postoperative pain following single-visit endodontic treatment: randomized clinical trial. *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c84.
4. Paredes-Vieyra J, Enriquez FJ. Success rate of single- versus two-visit root canal treatment of teeth with apical periodontitis: a randomized controlled trial. *J Endod.* 2012 Sep;38(9):1164-9. doi: 10.1016/j.joen.2012.05.021.
5. Saoud TM, Sigurdsson A, Rosenberg PA, Lin LM, Ricucci D. Treatment of a large cystlike inflammatory periapical lesion associated with mature necrotic teeth using regenerative endodontic therapy. *J Endod.* 2014 Dec;40(12):2081-6. doi: 10.1016/j.joen.2014.07.027.
6. Vera J, Siqueira JF Jr, Ricucci D, Loghin S, Fernández N, Flores B, Cruz AG. One- versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *J Endod.* 2012 Aug;38(8):1040-52. doi: 10.1016/j.joen.2012.04.010.
7. Eyüboğlu TF, Olcay K, Erkan E, Özcan M. Radiographic and Clinical Findings of Single-Visit Root Canal Treatments with Apical Enlargement in Necrotic Teeth: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2020 Sep 28;2020:7912638. doi: 10.1155/2020/7912638.
8. Bel Haj Salah K, Jaâfoura S, Tlili M, Ben Ameer M, Sahtout S. Outcome of Root Canal Treatment of Necrotic Teeth with Apical Periodontitis Filled with a Bioceramic-Based Sealer. *Int J Dent.* 2021 Mar 18;2021:8816628. doi: 10.1155/2021/8816628.
9. Eyuboglu TF, Olcay K, Özcan M. A clinical study on single-visit root canal retreatments on consecutive 173 patients: frequency of periapical complications and clinical success rate. *Clin Oral Investig.* 2017 Jun;21(5):1761-1768. doi: 10.1007/s00784-016-1957-2.
10. Tang Z, Wang H, Jiang S. Clinical study of single-visit root canal treatment with a nickel-titanium (Ni-Ti) rotary instrument combined with different ultrasonic irrigation solutions for elderly patients with chronic apical periodontitis. *Biomed Mater Eng.* 2015;26 Suppl 1:S311-8. doi: 10.3233/BME-151318.
11. Novikova IA, Turkina AY, Panina TM. Эффективност' lecheniia khronicheskogo periodontita s ispol'zovaniem materiala Granulotec dlia postoiannoï obturatsii kornevogo kanala [Efficiency of chronic apical periodontitis treatment with use of Granulotec endodontic sealer]. *Stomatologiya (Mosk).* 2018;97(6):49-52. Russian. doi: 10.17116/stomat20189706149.
12. Gomes BPPA, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical

symptomatology. Braz Oral Res. 2018 Oct 18;32(suppl 1):e69. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069.

13. Tibúrcio-Machado CS, Michelin C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Int Endod J. 2021 May;54(5):712-735. doi: 10.1111/iej.13467

14. Ajram J, Khalil I, Gergi R, Zogheib C. Management of an Immature Necrotic Permanent Molar with Apical Periodontitis Treated by Regenerative Endodontic Protocol Using Calcium Hydroxide and MM-MTA: A Case Report with Two Years Follow Up. Dent J (Basel). 2019 Jan 1;7(1):1. doi: 10.3390/dj7010001.

15. Tsarev VN, Mamedova LA, Siukaeva TN, Podporin MS. Primenenie sistemy samoadaptiruyushchikhsya failov (SAF) dlya bor'by s mikrobnoi bioplenkoi kornevykh kanalov pri lechenii apikal'nogo periodontita. [The use of self-adapting system files (SAF) for controlling microbial biofilms of root canals in the treatment of apical periodontitis]. Stomatologiya (Mosk). 2016;95(6):26-28. Russian. doi: 10.17116/stomat201695626-28.

16. Yoshpe M, Kaufman AY, Lin S, Ashkenazi M. Regenerative endodontics: a promising tool to promote periapical healing and root maturation of necrotic immature permanent molars with apical periodontitis using platelet-rich fibrin (PRF). Eur Arch Paediatr Dent. 2021 Jun;22(3):527-534. doi: 10.1007/s40368-020-00572-4.

17. Paula Perlea, Cristina Nistor, Liana Aminov, Mihaela Georgiana Iliescu, Maria Vataman, Alexandru Andrei Iliescu. Healing of chronic periapical periodontitis in the elderly: is it age related?. Romanian Journal of Oral Rehabilitation Vol. 7, No. 1, January - March 2015.

18. Marinho AC, Martinho FC, Zaia AA, Ferraz CC, Gomes BP. Monitoring the effectiveness of root canal procedures on endotoxin levels found in teeth with chronic apical periodontitis. J Appl Oral Sci. 2014 Nov-Dec;22(6):490-5. doi: 10.1590/1678-775720130664

19. Verma N, Sangwan P, Tewari S, Duhan J. Effect of Different Concentrations of Sodium Hypochlorite on Outcome of Primary Root Canal Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Endod. 2019 Apr;45(4):357-363. doi: 10.1016/j.joen.2019.01.003.

20. Zhou ZJ, He H. [Clinical study on the effects of single visit root canal treatment of chronic periapical periodontitis by two kinds of root canal preparation instruments system]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2013 Feb;22(1):85-8. Chinese.

21. Mozgovaia LA, Kosolapova Elu, Zadorina II. Treatment optimization in chronic apical periodontitis. Stomatologiya. 2012;91(5):14-18.

SUMMARY

TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS: IN A SINGLE OR MULTIPLE VISITS? (REVIEW)

Khabadze Z., Ahmad W., Nazarova D., Shilyaeva E., Kotelnikova A.

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

The article describes the effectiveness of the treatment of chronic apical periodontitis in one visit compared to multiple visits.

A systematic review of the literature was conducted analyzing articles published on PubMed, Google scholar, ResearchGate

and ScienceDirect between 2011 and 2021, treatment effectiveness was the selected outcome variable. A total of 21 articles were selected, 9 of which were selected for detailed review. Chief question in this article was: which treatment approach is more effective? Cleaning, Shaping, disinfecting and obturating in one visit? Or multiple (two) visit protocol? Chronic Apical Periodontitis is treatable in one visit, if done properly.

Chronic Apical Periodontitis is treatable in one visit, if done properly, with proper shaping, disinfection, and proper hermetic obturation of the root canal. Bioceramic sealers showed the highest success rate out of all sealers used, the usage of 3-5.25% sodium hydrochloride and 17% ethylenediaminetetraacetic acid showed favorable results, although photodynamic therapy and ultrasonic activated irrigation showed outstanding results.

Keywords: chronic periodontitis, treatment of chronic periodontitis, chronic apical periodontitis.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА В ОДНО ИЛИ НЕСКОЛЬКО ПОСЕЩЕНИЙ? (ОБЗОР)

Хабадзе З.С., Ахмад В., Назарова Д.А., Шилиева Е.С., Котельникова А.П.

Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Российская Федерация

Целью обзора литературы явился сравнительный анализ эффективности лечения хронического апикального периодонтита в одно или несколько посещений.

Проведен систематический анализ статей с использованием материалов электронных баз PubMed, Google Scholar, Research Gate и Science Direct в период с 2011 по 2021 гг., эффективность лечения была выбранной переменной результата. Рассмотрена 21 статья.

Анализ ретроспективной и текущей информации выявил, что хронический апикальный пародонтит устраняется за одно посещение, если все протоколы соблюдены, с созданием правильной формы, дезинфекцией и надлежащей герметической obturацией корневого канала.

Биокерамические герметики из всех используемых герметиков показали высокий уровень эффективности, применение 3-5,25% гидрохлорида натрия и 17% этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) дало положительные результаты, а фотодинамическая терапия и орошение с активацией ультразвуком показали очень хорошие результаты.

რეზიუმე

ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტის მკურნალობა ერთ ან მეტ ვიზიტში? (მიმოხილვა)

ზ.ხაბაძე, ბ.ახმადი, დ.ნაზაროვა, ე.შილიაევა, ა.კოტელნიკოვა

რუსეთის ხალხთა მეგობრობის უნივერსიტეტი, მოსკოვი, რუსეთი

სტატიაში აღწერილია ქრონიკული აპიკალური

პერიოდონტიტის მკურნალობის ეფექტურობა ერთ ვიზიტში მრავალჯერად ვიზიტთან შედარებით.

2011 და 2021 წწ. PubMed, Google Scholar, Research Gate და Science Direct-ის ელექტრონულ ბაზებში მოთავსებული მასალების მიმოხილვის შედეგად შეიქმნა 21 სტატია.

ლიტერატურის მიმოხილვის მიზანი იყო ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტის მკურნალობის ეფექტურობის შედარება ერთი ან რამოდენიმე ვიზიტში.

ქრონიკული აპიკალური პერიოდონტიტის აღმოფ-

ხერა შესაძლებელია ერთ ვიზიტში, თუ მკურნალობა წარიმართება პროტოკოლის მიხედვით, სწორი ფორმის შექმნით, დეზინფექციისა და ფესვის არხის სათანადო ჰერმეტიკული ობტურაციით.

ეფექტურობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი გამოავლინა ბიოკერამიკულმა სილერებმა, 3-5.25% ნატრიუმის ჰიდროქლორიდმა და 17% ეთილენდია-მინტეტრამმარმეჯამ, ასევე ფოტოდინამიკურმა თერაპიამ და ულტრაბგერით გააქტიურებულმა მორწყვამ.

ФИЗИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РОДИЛЬНИЦ С РАНАМИ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА

¹Узденова З.Х., ¹Залиханова З.М., ²Гатагажева З.М., ¹Шаваева Ф.В., ¹Маршенкулова З.З.

¹ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик;

²ФГБОУ ВО Ингушский государственный университет, Назрань, Россия

Одной из основных задач, стоящих перед современным акушерством, является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и новорожденного [1]. Последние годы характеризуются стремлением врачей акушеров-гинекологов заменить любую влагилищную родоразрешающую операцию или пособие на кесарево сечение, частота которого в России в 2017 г. достигла 25%, в Кабардино-Балкарской республике – 29,8% [12,13].

Гнойно-септические осложнения после родоразрешающих операций обусловлены сниженной иммунореактивностью родовых путей при наличии у беременной воспалительных заболеваний репродуктивного тракта, экстрагенитальной патологии, постоянным инфицированием кожи промежности микробной флорой влагилища и прямой кишки, наличием во время беременности акушерских осложнений, физиологического иммунодефицита родильниц и других факторов [10,12]. У женщин с высоким инфекционным индексом риск нагноения раны промежности и отягощенное течение её заживления достигает 85%, а при сочетании нескольких инфекционных факторов – 91%. При наложении вакуум-экстрактора частота рассечения промежности в сочетании с разрывами ее во время родов составляет 12-40%.

В целом, высокая частота травм промежности у родильниц после операции вакуум-экстракции плода (ВЭП) послужили основанием к разработке новых методик их медицинской реабилитации с включением физических лечебных факторов. В числе нетрадиционных поливалентно действующих методов лечения всё более

пристальное внимание привлекает использование низкоинтенсивного магнитолазерного излучения (НМЛТ) и электромагнитной стимуляции (ЭМС) [5,9,16]. Существенный противовоспалительный и обезболивающий эффекты НМЛТ при подостром и хроническом сальнигоофорите, при спаечном процессе с болевым синдромом в своих исследованиях показали М.В. Ипатова и соавт. (2015) [4]. Данные ряда исследователей свидетельствуют, что и магнитному полю, и лазерному излучению присущи одинаковые лечебные эффекты (репаративно-регенеративный, противовоспалительный, анальгезирующий, противоотечный, иммуномодулирующий, антиспастический и антигипоксический), что предполагает их синергизм при одновременном использовании [3,8,14,15]. Согласно проведенному исследованию Ю.В. Кубицкой и Р.Г. Шамакова [6], НМЛТ обеспечивает анальгезирующее действие на область ран промежности у родильниц в более ранние сроки, чем при традиционном лечении.

В настоящее время разработана система экстракорпоральной магнитной стимуляции нервно-мышечного аппарата тазового дна – это высокоэффективный неинвазивный метод лечения целого ряда заболеваний органов малого таза у мужчин и женщин. В основе медицинского применения ЭМС, как считают А.Г. Куликов и Д.Д. Воронина, Д.Ю. Пушкарь и соавт. положено свойство магнитной стимуляции оказывать влияние на нервные волокна, что, в свою очередь, вызывает сокращения мышечных волокон, обуславливая их «укрепление» или «стабилизацию» [7,11]. При проведении

процедур ЭМС нервно-мышечного аппарата тазового дна происходит не только стимуляция и тренировка мышечных структур, но и стимуляции нервных структур сегментарного аппарата спинного мозга. Применение ЭМС было обосновано у женщин со стрессовым недержанием мочи И.А. Аполихиной и А.С. Саидовой, доказавшими, что данная методика существенно улучшает их КЖ [2].

Научный интерес представляет применение вышеуказанных лечебных физических факторов в восстановлении нормального анатомического строения женских наружных половых органов.

Цель исследования - оценить роль физических лечебных факторов в этапной медицинской реабилитации рожениц с ранами промежности после вакуум-экстракции плода.

Материал и методы. Клинические исследования и сбор материала проведены в 2012-2020 гг. в родильном отделении ГБУЗ «Перинатальный центр» филиал №2. В соответствии с поставленными задачами был проведен сравнительный анализ послеродового периода у 154 рожениц, родоразрешенных путем вакуум-экстракции плода, с травмами промежности. Критерии включения в исследование: роженицы с травмами промежности (эпизиотомия, перинеотомия, разрывы промежности) после применения операции вакуум-экстракции плода; возраст 21-36 лет; информированное добровольное согласие; согласие на обработку персональных данных. Критерии исключения из исследования: общие противопоказания к проведению физиотерапии; наличие тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологии; опухолевые образования органов малого таза.

В зависимости от проводимой терапии роженицы методом простой рандомизации были разделены на 3 группы. Первая основная группа пациенток (ОГ; n=49) получала этапное реабилитационное лечение, включающее: на стационарном этапе – стандартную медикаментозную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты – диклофенак натрия (ООО «Хемофарм», (Россия) по 1 свече ректально, 1 раз в день, в течение 3 дней); обработку раны промежности 3% раствором перекиси водорода и наложение повязки с левомеколем, ежедневно; с 1 суток после родоразрешения проводили НМЛТ аппаратом «РИКТА-ЭСМИЛ(1А)» производства закрытого акционерного общества «МИЛТА-ПКП ГИТ» (Россия) на рану промежности после обработки раны 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата через двухслойную марлевую салфетку, при этом сканирование послеоперационного шва проводили от периферии к центру с захватом краев на 2-3 см, излучатель держали на дистанции 0,5-1 см от поверхности раны, переменной частотой из расчета 2 мин на 10 см², ежедневно, 5 процедур на курс лечения; на амбулаторном этапе – с 15 суток после оперативного родоразрешения проводили ЭМС нервно-мышечного аппарата тазового дна аппаратом «Авантрон» производства научно-производственной фирмы «Реабилитационные технологии» (Россия), положение пациентки – сидя на середине электромагнитного кресла, частота воздействия 10 Гц – первые 10 мин, 50 Гц – вторые 10 мин; 3 процедуры в неделю, 7-8 процедур на курс лечения. Пациенткам группы сравнения (ГС; n=51) реабилитационное лечение проводилось только на стационарном этапе, и им назначались стандартная медикаментозная терапия и НМЛТ по той же схеме, что и в ОГ. Пациенткам третьей контрольной

группы (КГ; n=54) назначалось только стандартное лечение на стационарном этапе.

Материал собран с соблюдением правил биоэтики и подписанием протоколов информированного согласия и обработки персональных данных.

Исследования проводили в день родов, при выписке из акушерского стационара, спустя 1; 6 и 12 месяцев после оперативного родоразрешения. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ) проводилась оценка болевого и астеноневротического синдромов в баллах: от 0 до 10 баллов – от отсутствия до крайней выраженности клинических проявлений. Оценку силы мышц тазового дна проводили при пальцевом исследовании по шкале Оксфорда от 0 (отсутствие сокращений мышц тазового дна) до 5 баллов (очень сильно мышечной силы сокращения и при динамометрии мышц тазового дна с использованием тренажера «Vagiton pneumo» (Россия). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft EXCEL 2010 (Microsoft Corp., США) и R version 3.3.2 (2016-10-31). Сравнение выборок по количественному признаку проводилось с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Проведенный в сравнительном аспекте анализ клинической симптоматики показал целесообразность включения НМЛТ на рану промежности с 1 суток после родоразрешения. Как видно из таблицы 1, у рожениц ОГ и ГС снижение интенсивности болевого синдрома произошло достоверно значимо – на 38,0% (p<0,01) и 34,4% (p<0,01), соответственно. Уменьшение проявлений астеноневротического синдрома произошло в обеих группах с одинаковой достоверностью (p<0,01). У пациенток КГ, которые получали только стандартное лечение, снижение выраженности проявлений болевого и астеноневротического синдромов было статистически значимо менее выражено, но достоверно значимо по отношению к данным до лечения: на 19,5% (p<0,05) и 28,8% (p<0,05), соответственно.

При анализе течения послеродового периода также отмечено, что у пациенток ОГ и ГС не было температурной реакции в восстановительный период после родоразрешения. В КГ, где применялось только стандартное лечение, субфебрильная температурная реакция отмечалась до 3 суток в 16,7% случаев. При этом достоверно значимых различий по уровню снижения температуры тела между группами не отмечено.

Проведена оценка состояния раны промежности: наличие гиперемии, отека швов, степень формирования грануляционной ткани. У пациенток ОГ и ГС заживление раны произошло первичным натяжением в 98% случаев и только у 1 (2,0%) роженицы ОГ и 1 (1,9%) ГС наблюдалось частичное расхождение швов на промежности. 33 (67,3%) рожениц ОГ и 35 (68,6%) ГС отметили отсутствие болей в области раны промежности в покое и при ходьбе, свободное, безболезненное мочеиспускание и дефекацию после 1-2 сеансов НМЛТ, остальные женщины указывали на незначительную болезненность, которая купировалась после 3-4 сеанса НМЛТ. В КГ у 5 (9,3%) рожениц отмечено нагноение раны промежности с расхождением швов, а у 21 (38,9%) – отечность швов промежности. 41 (75,9%) рожениц КГ отмечали умеренную болезненность в области швов на промежности, 10 (18,5%) – выраженную боль и дискомфорт при ходьбе на 4-5 сутки после родов. Особого

Таблица 1. Динамика клинических показателей у рожениц после ВЭП

Показатели	Период	ОГ (n=49) M±m	ГС (n=51) M±m	КГ (n=54) M±m
Болевой синдром (баллы)	1 сутки	1,71±0,07	1,63±0,03	1,69±0,05
	5 сутки	1,06±0,04***	1,07±0,02***	1,36±0,07*
	29-30 сутки	0,58±0,05***	0,72±0,04**	0,94±0,06**
Астеноневротический синдром (баллы)	1 сутки	1,61±0,04	1,58±0,06	1,63±0,08
	5 сутки	0,94±0,02***	0,93±0,05***	1,16±0,07*
	29-30 сутки	0,45±0,03***	0,68±0,04***	0,99±0,03**

примечание: * и ** – статистически значимое различие показателей с данными до лечения $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно; « – статистически значимое различие показателей с данными КГ – $p < 0,05$

Таблица 2. Динамика показателей состояния мышц тазового дна

Показатели	Период	ОГ (n=30)	ГС (n=30)	КГ (n=30)
Сила сокращений мышц тазового дна F (мм рт. ст.)	1 сутки	40,8±2,63	42,4±2,51	41,8±2,36
	29-30 сутки	57,1±2,72**	51,5±2,27*	48,3±2,18
Шкала Оксфорда (баллы)	1 сутки	1,16±0,19	1,24±0,11	1,27±0,14
	29-30 сутки	3,56±0,21**	2,74±0,32*	1,96±0,33*

примечание: * и ** – статистически значимое различие показателей с данными до лечения $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно; « – статистически значимое различие показателей с данными КГ – $p < 0,05$

внимания заслуживают сроки редукции клинической симптоматики. Так, назначение НМЛТ способствовало более гладкому течению раневого процесса: у пациенток ОГ и ГС отмечено нивелирование болевого синдрома, значительное уменьшение отечности и гиперемии раны промежности уже на 2-3-и сутки после родов, тогда как в КГ – на 3-4-е сутки.

На 29-30-е сутки после проведения амбулаторного этапа реабилитации интенсивность болевого синдрома у рожениц ОГ снизилась на 66,0% ($p < 0,01$), астеноневротического – на 72,0% ($p < 0,01$), в ГС – на 55,8% ($p < 0,01$) и 56,9% ($p < 0,01$), а в КГ – на 44,4% ($p < 0,01$) и 39,3% ($p < 0,01$), соответственно (таблица 1). Следует отметить, что именно выраженные обезболивающий, противовоспалительный, регенерирующий эффекты НМЛТ обусловили статистически значимое различие в динамике данных клинических показателей в сравнении с КГ [16].

Применение поэтапной физиотерапии существенно отразилось на состоянии раны промежности в силу того, что воздействие ЭМС, основанной на электрической стимуляции мышечной ткани, обуславливает «тренировку» мышц тазового дна, приводя к их укреплению [2,7]. Стимуляция мышечной ткани, а также усиление кровоснабжения периретральной области обеспечивает стимуляцию эпителизации раны и формирование эластичной и прочной соединительной ткани. При оценке состояния раны промежности после амбулаторного этапа реабилитации у пациенток ОГ заживление раны отмечалось в 100% случаев. Применение поэтапной физиотерапии обеспечило существенный обезболивающий эффект – все роженицы ОГ отметили отсутствие болей в области раны промежности в покое и при ходьбе, свободное, безболезненное мочеиспускание и дефекацию, что способствовало улучшению их психоэмоционального статуса ($r = +0,64$; $p < 0,001$). В группе сравнения – у

2 (3,92%) отмечалась умеренно выраженная отечность швов промежности, а боли в области раны промежности, в основном при ходьбе, сохранялись на 29-30-е сутки у 5 (9,80%) рожениц. В КГ у 8 (14,81%) пациенток, в основном у тех, у которых на 5-6-е сутки отмечалось нагноение раны промежности с расхождением швов, также отмечалась умеренно выраженная отечность швов промежности. При этом у 4 рожениц с нагноением ран заживление произошло только через 12,2±0,56 дней лечения. У 15 (27,8%) рожениц сохранялась умеренная болезненность в области швов на промежности, боль и дискомфорт при ходьбе.

Наиболее наглядно преимущество поэтапной физиотерапии с применением НМЛТ и ЭМС продемонстрировала динамика показателей состояния тонуса мышц тазового дна на 29-30-е сутки (таблица 2). Так, в ОГ в сравнении с исходными данными при комплексной поэтапной физиотерапии сила мышц тазового дна при пальцевом исследовании увеличилась на 28,5% ($p < 0,01$), в ГС при применении только стандартной терапии и НМЛТ – на 17,7% ($p < 0,05$), тогда как в КГ при применении только стандартной терапии отмечалась только тенденция к повышению тонуса мышц тазового дна. Проведение динамометрии мышц тазового дна показало, что сила мышечных сокращений в ОГ увеличилась на 67,4% ($p < 0,01$), в ГС – на 54,7% ($p < 0,01$) и в КГ – на 35,2% ($p < 0,05$). Проведенный матричный корреляционный анализ показал, что статистически значимое улучшение состояния мышц тазового дна с высокой степенью достоверности коррелирует с улучшением КЖ ($r = +0,66$; $p < 0,001$).

Наименьшая частота послеоперационных осложнений спустя 6 и 12 мес отмечалась у пациенток ОГ, получавших в программе медицинской реабилитации поэтапную физиотерапию: спустя 6 мес – 13 (43,3%), а к концу года – всего у 2 (6,67%) пациенток. В ГС спустя 6 мес частота состави-

ла 23 (76,7%), а спустя 12 мес – 5 (16,67%); в КГ спустя 6 мес – 29 (96,7%) и спустя 12 мес – 11 (36,7%) пациенток, что еще раз подтверждает, что применение ЭМС, основанной на электрической стимуляции мышечной ткани, обуславливает восстановление нормального анатомического строения женских наружных половых органов, способствуя нивелированию осложнений [2,5,7,12].

В настоящем исследовании показано, что разработанная нами технология обладает высокой терапевтической эффективностью, достигаемой за счет синергизма лечебных эффектов НМЛТ и ЭМС: репаративно-регенеративный, противовоспалительный, анальгезирующий, лечебные эффекты НМЛТ и положительное влияние ЭМС на тонус мышц тазового дна обеспечивают более быстрое восстановление нормального анатомического строения женских наружных половых органов.

Таким образом, разработанная нами программа медицинской реабилитации родильниц с ранами промежности после родоразрешающих операций с применением поэтапной физиотерапии (НМЛТ с последующей ЭМС) обеспечивает статистически значимое улучшение клинико-функциональных показателей в сравнении с применением только стандартного лечения и его сочетания с НМЛТ.

Выводы

1. Включение НМЛТ в стандартный комплекс медицинской реабилитации родильниц с травмами промежности после операции вакуум-экстракции плода статистически значимо повышает эффективность реабилитационных мероприятий, что проявляется в снижении интенсивности болевого синдрома в среднем на 36,2% ($p < 0,01$), астеноневротического – на 41,4% ($p < 0,01$), санации раны промежности в 98% случаев. Это приводит к нивелированию болевого синдрома и уменьшению отека и гиперемии раны промежности на 2-3-и сутки после родов и обеспечивает сокращение сроков пребывания в родильном доме на 1,5 суток в сравнении с использованием стандартного лечения.

2. Использование поэтапной физиотерапии – НМЛТ с последующим назначением ЭМС на фоне стандартной терапии у родильниц с травмами промежности после вакуум-экстракции плода способствует повышению значений силы мышц тазового дна на 47,9% ($p < 0,01$), при применении только стандартной терапии и магнитолазерного воздействия – на 36,2% ($p < 0,01$), при применении только стандартной терапии – на 24,4% ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1080.
2. Аполихина И.А., Саидова А.С. Стрессовое недержание мочи // Акушерство и гинекология. - 2019. - № S3. - С. 20-25.
3. Габинский Я.Л., Пирогов Н.С., Федоров А.А., Яковлева А.В. Изменение показателей коагуляционного и агрегационного гемостаза в сыворотке крови *in vitro* у больных с нестабильной стенокардией под воздействием лазерного излучения синего диапазона // Курортная медицина. - 2019. - № 1. - С. 67-70.
4. Ипатов М.В., Маланова Т.Б., Сенча А.Н., Белоусов Д.М., Павлович С.В. Экстракорпоральная магнитная стимуляция в репродуктивной гинекологии – М.: Издательство «Перо», 2020. – 52 с.

5. Кайсинова А.С., Гербекова Д.Ю., Морозова Т.И., Гусова Б.А. Новые методики магнитотерапии в санаторно-курортном лечении больных очаговым туберкулезом легких // Физиотерапевт. - 2020. - № 2. - С. 44-51.
6. Кубицкая Ю.В., Шамаков Р.Г. Акушерский стационар. Болеутоляющий эффект магнитолазеротерапии у родильниц со швами на промежности // Сборник научных трудов II Международного конгресса «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина». - Москва, 2016. - С. 50.
7. Куликов А.Г., Воронина Д.Д. Современные аспекты применения магнитной стимуляции в клинической практике // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2016. - № 3. - С. 155-159.
8. Никифорова А.А., Гусова Б.А., Коротких С.А., Федоров А.А., Кайсинова А.С. Научное обоснование применения электролостимуляции шейных симпатических ганглиев у пациентов с компьютерным зрительным синдромом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2020. - Т. 97. - № 4. - С. 17-25.
9. Никулина Г.П., Сиволапова М.С. Магнитолазерная терапия в современной медицине // Вестник молодого ученого. - 2017. - № 3. - С. 45-50.
10. Оранский И.Е., Федоров А.А., Гуляев В.Ю., Кочергин Ю.В. Циркадные ритмы и суточная оптимизация физиолазеротерапии больных хроническим панкреатитом // Курортная медицина. - 2018. - № 3. - С. 94-97.
11. Петрухин В.А., Гридчик А.Л., Логутова Л.С., Чечнева М.А., Аксенов А.Н., Дуб Н.В., Мельников А.П. Модернизация родовспоможения - резерв снижения перинатальной и младенческой смертности // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2021. - Т. 21. - № 3. - С. 5-10.
12. Пушкарь Д.Ю., Вишневецкий Д.А., Касян Г.Р., Акуленко Л.В., Шарова Е.И., Тупикина Н.В. Роль коллагенопатий в развитии пролапса гениталий и недержания мочи у женщин // Экспериментальная и клиническая урология. - 2018. - № 2. - С. 113-117.
13. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. - 872 с.
14. Узденова З.Х., Ачабаева А.Б., Залиханова З.М., Гатагажева З.М., Шаваева Ф.Р., Иосипчук К.О. Оценка эффективности магнитолазерной терапии при гнойно-воспалительных осложнениях ран промежности после родоразрешающих операций // Курортная медицина. - 2017. - № 4. - С. 109-112.
15. Уйба В.В., Казаков В.Ф., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Колбахова С.Н., Глухов А.Н. Перспективы технологий медицинской реабилитации на санаторно-курортном этапе // Курортная медицина. - 2017. - № 4. - С. 4-9.
16. Федоров А.А., Оранский И.Е., Кайсинова А.С., Ефименко Н.В. Сохранение здоровья работающего населения / Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Уральский государственный медицинский университет. - Екатеринбург-Ессентуки, 2019. - 117 с.
17. Федоров А.А., Рябко Е.В. Влияние магнитолазерной терапии в комплексе с йодобромными хлоридными натриевыми ваннами на показатели ремоделирования костной и хрящевой ткани при остеоартрозе у рабочих криолитового производства // Курортная медицина. - 2015. - № 4. - С. 73-77.
18. Абусева Г.Р., Антипенко П.В., Арьков В.В., Бадтиева В.А., Барановский А.Ю., Батурина Л.А., Богачева Е.Л., Болотова Н.В., Буланьков Ю.И., Быкова О.В., Ва-

хова Е.Л., Волошина Н.И., Герасимова Г.В., Демченко Е.А., Дидур М.Д., Дракон А.К., Ежов В.В., Епифанов В.А., Ефименко Н.В., Жеваго Н.А. и др. Физическая и реабилитационная медицина: Национальное руководство. // Межрегиональное научное общество физической и реабилитационной медицины. Ассоциация медицинских обществ по качеству. - Москва, 2020. - 688 с.

19. Цаллагова Л.В., Амерханова Х.С., Кабулова И.В. Ре-

абилитация репродуктивной функции пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Т. 17. - № 9. - С. 22-24.

20. Цаллагова Л.В., Амерханова Х.С., Кабулова И.В. Магнито-ИК-свето-лазерная и озонотерапия в комплексном лечении трубно-перитонеальной формы бесплодия // Вестник новых медицинских технологий. - 2019. - Т. 26. - № 4. - С.58-61.

SUMMARY

PHYSICAL THERAPEUTIC FACTORS IN STAGE MEDICAL REHABILITATION OF PUERPERAS WITH PERINEAL WOUNDS AFTER FETAL VACUUM EXTRACTION

¹Uzdenova Z., ¹Zalikhanova Z., ²Gatagazheva Z., ¹Shavaeva F., ¹Marshenkulova Z.

¹FSBEI HE Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik; ²FSBEI HE Ingush State University, Nazran, Russia

Objective - to assess the role of physical therapeutic factors in the staged medical rehabilitation of puerperas with perineal wounds after fetal vacuum extraction.

A comparative analysis of the postpartum period was carried out in 154 puerperas with perineal injuries after fetal vacuum extraction. Three groups were formed by simple randomization: patients in the control group (54 women) received standard treatment only; the experimental group (51 women) received standard treatment and low-intensity magnetic laser therapy (LLLT); the main group (49 women) underwent additional extracorporeal magnetic stimulation.

Staged physiotherapy provided an increase in the strength of

the pelvic floor muscles in patients of the main group by 47.9% ($p < 0.01$), experimental group - by 36.2% ($p < 0.01$), and control - by 24.4% ($p < 0.05$); a decrease in the number of postoperative complications was by 6.5, 4.6, and 2.63 times, respectively.

The use of staged physiotherapy in puerperas with perineal wounds after delivery operations provides a statistically significant improvement in clinical and functional parameters in comparison with the use of only standard treatment and its combination with NMLT.

Keywords: low-intensity magnetic laser radiation, extracorporeal magnetic stimulation, postpartum women, perineal wounds, fetal vacuum extraction.

РЕЗЮМЕ

ФИЗИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНЫЕ ФАКТОРЫ В ЭТАПНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ РОДИЛЬНИЦ С РАНАМИ ПРОМЕЖНОСТИ ПОСЛЕ ВАКУУМ-ЭКСТРАКЦИИ ПЛОДА

¹Узденова З.Х., ¹Залиханова З.М., ²Гатагажева З.М., ¹Шаваева Ф.В., ¹Маршенкулова З.З.

¹ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик;

²ФГБОУ ВО Ингушский государственный университет, Назрань, Россия

Цель исследования - оценить роль физических лечебных факторов в этапной медицинской реабилитации родильниц с ранами промежности после вакуум-экстракции плода.

Проведен сравнительный анализ послеродового периода 154 родильниц, родоразрешенных путем вакуум-экстракции плода, с травмами промежности. Методом простой рандомизации сформировано 3 группы: контрольная (n=54) - пациентки получали только стандартное лечение; группа сравнения (n=51) - пациентки получали стандартную терапию и низкоинтенсивную магнитолазеротерапию (НМЛТ), основная группа (n=49) - пациентки дополнительно получали экстракорпоральную магнитную стимуляцию.

Проведение поэтапной физиотерапии обеспечило повышение показателей силы мышц тазового дна у пациенток основной группы на 47,9% ($p < 0,01$), у пациенток группы сравнения - на 36,2% ($p < 0,01$), группы контроля - на 24,4% ($p < 0,05$); снижение количества послеоперационных осложнений - в 6,5 раза, 4,6 раза и в 2,63 раза, соответственно.

Применение поэтапной физиотерапии у родильниц с ранами промежности после родоразрешающих операций обеспечивает статистически значимое улучшение клинико-функциональных показателей в сравнении с применением только стандартного лечения и его сочетания с НМЛТ.

რეზიუმე

ფიზიკური სამკურნალო ფაქტორები ნაყოფის ვაკუუმ-ექსტრაქციის შემდეგ შორისის ჭრილობების მქონე მელოგინეთა ეტაპობრივ სამედიცინო რეაბილიტაციაში

¹ზ.უზდენოვა, ¹ზ.ზალიხანოვა, ²ზ.გატაგაჯევა, ¹ფ.შავაევა, ¹ზ.მარშენკულოვა

¹ყაბარდო-ბალკარეთის ხ.მ.ბერბეკოვის სახ. სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ნალჩიკი;

²ინგუშეთის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ნაზრანი, რუსეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ფიზიკური ფაქტორების როლის შეფასება ნაყოფის ვაკუუმ-ექსტრაქციის

ციის ოპერაციის შემდეგ შორისის ჭრილობების მქონე მელოგინეთა ეტაპობრივ სამედიცინო რეაბილიტაციაში.

ჩატარებულია 154 მელოგინის მშობიარობის შემდგომი პერიოდის შედარებითი ანალიზი. მელოგინები ნაშობიარები იყვნენ ნაყოფის ვაკუუმ-ექსტრაქციის საშუალებით და ჰქონდათ შორისის ტრავმები. მარტივი რანდომიზაციის მეთოდით გამოიყო სამი ჯგუფი: საკონტროლო (n=54, პაციენტები იღებდნენ მხოლოდ სტანდარტულ მკურნალობას), შედარების ჯგუფი (n=51, პაციენტები იღებდნენ სტანდარტულ მკურნალობას და დაბალინტენსიურ მაგნიტოლახეროთერაპიას), ძირითადი ჯგუფი (n=49, პაციენტები დამატებით იღებდნენ ექსტრაკორპორულ მაგნიტურ სტიმულაციას).

ეტაპობრივი ფიზიოთერაპიის ჩატარებამ პაციენტების ძირითად ჯგუფში უზრუნველყო მენჯის ფუძის კუნთების ძალის მანევრებლების მატება 47,9%-ით (p<0,01), შედარების ჯგუფში - 36,2%-ით (p<0,01), საკონტროლო ჯგუფში - 24,4% -ით (p<0,05), ასევე, ოპერაციის შემდგომი გართულებების შემცირება 6,5-ჯერ, 4,6-ჯერ და 2,63-ჯერ, შესაბამისად.

ეტაპობრივი ფიზიოთერაპიის გამოყენება მელოგინებში შორისის ჭრილობებით სამშობიარო ოპერაციების შემდეგ უზრუნველყოფს კლინიკურ-ფუნქციური მანევრებლების სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესებას, სტანდარტული მკურნალობის და მისი დაბალინტენსიურ მაგნიტოლახეროთერაპიასთან კომბინაციის გამოყენებასთან შედარებით.

ეტაპობრივი ფიზიოთერაპიის გამოყენება მელოგინებში შორისის ჭრილობებით სამშობიარო ოპერაციების შემდეგ უზრუნველყოფს კლინიკურ-ფუნქციური მანევრებლების სტატისტიკურად სარწმუნო გაუმჯობესებას, სტანდარტული მკურნალობის და მისი დაბალინტენსიურ მაგნიტოლახეროთერაპიასთან კომბინაციის გამოყენებასთან შედარებით.

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

¹Багацкая Н.В., ¹Дынник В.А., ¹Гавенко А.А., ¹Верхошанова О.Г.

¹Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков; ²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Проблема патологии женской половой системы в настоящее время является чрезвычайно актуальной, что связано с возрастанием частоты различных нарушений менструальной функции у женщин во всех странах мира, особенно в молодом возрасте [1]. Особое место среди нарушений менструальной функции принадлежит аномальным маточным кровотечениям пубертатного периода (АМКПП). Согласно МКБ-10, АМКПП имеют шифр 92.2. Аномальные маточные кровотечения являются отклонением менструального цикла от нормы, включают изменение регулярности и частоты менструаций, длительности кровотечения или количество потерянной крови [2,7,15]. Эти нарушения являются частой гинекологической проблемой, имеющей различные клинические проявления и множественные причины [13]. Возникновение АМК обусловлено возрастной нестойкостью регуляторных механизмов эндокринной системы и ее высокой чувствительностью к неблагоприятным воздействиям в период полового созревания. Частота АМК в структуре гинекологических заболеваний в детском и подростковом возрасте колеблется в пределах от 20 до 37% [9]. Среди факторов, способствующих возникновению АМК у девочек в пубертатном возрасте, выделяют генитальные и экстрагенитальные заболевания матери, патологическое течение антенатального периода, инфекционные и хронические мультифакторные заболевания девочки, стресс, различные эндокринопатии [5]. Возникновение нарушений менструальной функции у девочек может зависеть от характера воздействия неблагоприятных внешних факторов на организм беременной матери [6]. Одним из факторов, оказывающих негативное влияние на возникновение нарушений женской половой системы у девочек в период беременности матери, является пренатальный стресс. Длительные изменения системы репродукции после перенесенного пренатального стресса проявляются в нарушениях дифференциации по-

ведения и нейроэндокринного контроля функции половых желез. Установлено значительное число расстройств репродуктивной системы, обусловленных нейроэндокринными нарушениями, которые могут быть длительными последствиями пренатального стресса [10]. Этиологическими факторами перинатального периода онтогенеза, которые нарушают нормальный гомеостаз и служат потенциальной угрозой нейроэндокринной регуляции репродукции, могут быть стресс и его медиаторы (кортикостероиды, нейромедиаторы, нейропептиды), препараты природных и синтетических глюкокортикоидов, прогестинов, половых гормонов (андрогены, эстрогены), ксенобиотики, некоторые наркотические вещества. Эти вещества влияют непосредственно на органы репродукции или реализуют свое патогенетическое влияние через изменения в нейрохимических системах мозга – на уровне гормональных рецепторов, нейромедиаторов, нейрогормонов, специфических белков (синтез фосфорилирования) [11]. Т.е. сочетанное влияние факторов среды (социально-экономические, экологические условия, конфликты в семье и учебном заведении, несбалансированное питание, моральный и психический груз) на организм человека, который имеет наследственную предрасположенность к мультифакторному заболеванию, может способствовать возникновению различных нарушений, в том числе и репродуктивных.

Цель исследования - определение прогностических факторов среды и наследственности в семьях девочек с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода.

Материал и методы. Клинико-генеалогический анализ проведен в семьях 70 девочек с АМКПП. Диагноз установлен в отделении детской гинекологии института согласно Приказу МЗ Украины от 13.04.2016 г. №353 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних

документів зі стандартизації медичної допомоги при аномальних маткових кровотечах (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Аномальні маткові кровотечі»). В контрольну групу вошли сем'я 30 здорових дівочек 12-18 лет, которые отбирались специалистами института при проведении профилактических осмотров в учебных заведениях города. Все пациентки были обследованы мультидисциплинарной командой: педиатром, гинекологом, эндокринологом, невропатологом, окулистом, генетиком. При клиническом обследовании пациенток проводилось определение морфометрических параметров: роста (м), массы тела (кг), расчет индекса массы тела ($ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$).

Генеалогический анализ проводился общепринятым методом по П. Харперу. У родителей девочек выясняли средовые факторы и наличие хронических неинфекционных заболеваний у родственников трех степеней родства: I степень – матери, отцы, родные сибсы; II степень – дедушки, бабушки, полусибсы, дяди, тети; III степень – двоюродные сибсы, прапрародители. Для выявления прогностической значимости негативных факторов у девочек с АМКПП использовалась методика неоднородной последовательной процедуры Вальда с использованием информационной меры Кульбака:

$$ПК = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)},$$

где A_1 – группа девочек с АМКПП;

A_2 – группа здоровых сверстниц;

$P(x_y^i / A_1)$ – вероятность наличия признака у больных с АМКПП;

$P(x_y^i / A_2)$ – вероятность наличия признака у здоровых девочек.

$$I_j = 10 \lg \frac{P(x_y^i / A_1)}{P(x_y^i / A_2)} \times 0,5 [P(x_y^i / A_1) - P(x_y^i / A_2)] \quad (2)$$

где I_j – величина общей информативности признака. В случае если $I_j < 0,3$, то результат статистически незначим.

Проверку статистических гипотез проводили с помощью критериев Стьюдента и χ^2 для неравных выборок [3] с использованием программ Excel и SPSS Statistics 17,0.

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc) - N/2)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}, \quad (3)$$

где значения a, b, c, d находили в четырехпольной таблице:

a – число больных, у которых есть изучаемый показатель;

b – число больных, у которых нет данного показателя;

c – число здоровых лиц, у которых есть изучаемый показатель;

d – число здоровых лиц, у которых нет данного показателя.

$$N = a + b + c + d.$$

Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

При обследовании пациенток придерживались принципов Хельсинской декларации прав человека, Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека об использовании в биологии и медицине соответствующих законов Украины.

Результаты и обсуждение. У 90,7% девочек-подростков с АМКПП масса тела при рождении колебалась в пределах

от 2,500 до 4000 г. Удельный вес больных, рожденных с гипотрофией, составил 5,4%, что не превышало частоту этого показателя в контрольной группе (5,2%). Макросомия при рождении регистрировалась у 3,9% девочек, что также не отличалось от числа здоровых девочек (5,0%). Среди обследованных девочек с АМКПП на момент обследования у 57,4% регистрировалась нормальная масса тела, у 16,4% – избыточная масса тела, у 26,2% девочек – дефицит массы тела. Следует отметить, что у девочек с дефицитом массы тела макросомия (масса тела больше 4000 г) при рождении не отмечалась. Среди девочек с АМКПП, имеющих нормальную и избыточную массу тела, макросомия при рождении встречалась в 4,7% случаев. Причем, чаще с макросомией рождались девочки, имеющие на момент обследования нормальную массу тела, а не избыточную (6,1% и 1,7%, соответственно, $p < 0,01$).

Известно негативное влияние многих факторов на возникновение различных нарушений менструальной функции у лиц женского пола [4,8]. Согласно проведенным исследованиям, выявлено, что чаще ранний репродуктивный возраст матери (до 20 лет) выявлялся у матерей больных девочек в сравнении с матерями здоровых сверстниц (22,9% и 6,7%, соответственно, $p < 0,05$).

Работа во вредных условиях (химическое и машиностроительное производство, сельское хозяйство) до наступления беременности у матери чаще наблюдалась у родителей больных девочек (28,6% и 9,5%, соответственно, $p < 0,05$), причем у отцов девочек с АМКПП вредные условия работы наблюдались достоверно чаще (14,3% и 3,3%, соответственно, $p < 0,05$). Стресс у матерей пациенток с АМКПП во время беременности превалировал (37,1% и 3,3%, соответственно, $p < 0,001$) в сравнении с матерями здоровых сверстниц. Одним из неблагоприятных факторов формирования нарушений женской половой системы является наличие вредных привычек у родителей, в частности курение матери до зачатия и в течение беременности [12]. Среди обследованных семей 27,1% матерей девочек с АМКПП курили до наступления и во время беременности, что в 8 раз превышает частоту этой вредной привычки у матерей здоровых девочек-подростков. В целом, вредные привычки до наступления беременности у матерей в 4,4 раза чаще регистрировались в общей группе родителей девочек с АМКПП (88,6% и 13,0%, соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, двое отцов (2,9%) больных пациенток употребляли наркотики до и во время беременности супруги.

Среди обследованных семей у 37,1% матерей девочек с АМКПП во время беременности отмечался сильный эмоциональный стресс (болезнь и смерть близких родственников, тяжелые семейные конфликты и переживания, разводы), что в 11 раз превышало частоту стресса у матерей здоровых девочек (3,3%, $p < 0,001$). Учитывая, что патологическое течение беременности у матерей может рассматриваться как одна из причин формирования нарушений половой системы у девочек в будущем, выявлено, что у 58,6% матерей больных девочек зарегистрированы различные нарушения в течение беременности (гестоз, нефропатия) (33,3%, $\chi^2 = 4,79$; $p < 0,05$). У 42,9% матерей отмечались различные осложнения в течение родов (слабость родовой деятельности, которая требовала стимуляции или оперативной помощи роженицам, гипотонические кровотечения), что превышало частоту этих осложнений у матерей здоровых девочек (20,0%, $\chi^2 = 4,76$; $p < 0,05$). На искусственном (31,4 % против 10,0 %, $\chi^2 = 5,1$;

$p < 0,05$) и смешанном вскармливании (18,6% и 3,3%, $\chi^2=4,05$; $p < 0,05$) чаще находились девочки с АМКПП.

Нередко хронический психоэмоциональный стресс может возникать из-за неблагоприятного влияния микросоциального окружения и особенностей воспитания (воспитание в неполной или неблагополучной семье, вне семьи в специализированных учреждениях для детей-сирот, детей, которые остались без попечительства родителей, конфликты в семье и учебных заведениях) [14]. В неполных семьях воспитывались 32,9% девочек с АМКПП, что не превышало частоту таковых среди здоровых девочек (30,0%); в благополучных – 10,0%. Сильный эмоциональный стресс в семье и учебном заведении испытывали 74,3% больных девочек-подростков (40,0%, $\chi^2=10,71$; $p < 0,001$). Девочки с АМКПП чаще болели детскими инфекционными заболеваниями (88,6% и 60,6%, $\chi^2=6,84$; $p < 0,01$). Учитывая карантинные ограничения в связи с Covid-19, неблагоприятным фактором риска в ухудшении здоровья девочек с АМКПП является использование гаджетов до 8-10 часов в сутки (68,6% и 60,0%, соответственно).

Установлено, что наследственная отягощенность по репродуктивным нарушениям составила 71,4% у девочек с АМКПП, а по гинекологической невоспалительной патологии – 48,57%. Среди репродуктивных и гинекологических нарушений у родственниц больных девочек выявлены маточные кровотечения в период пубертата, нарушения менструального цикла, позднее и раннее менархе, аменорея, поликистоз яичников, миомы, бесплодие, самопроизвольные выкидыши.

У родственников I степени родства достоверно чаще вы-

явлены нарушения репродуктивной системы, патология желудочно-кишечного тракта, онкологические заболевания в сравнении с родственниками II и III степеней родства. Сердечно-сосудистые болезни преобладали у родственников II степени родства в сравнении с родственниками I и III степеней родства. Частота эндокринной патологии у всех категорий родственников не различалась (таблица 1).

При сравнении частоты мультифакторных заболеваний у родственников трех степеней родства больных девочек-подростков с частотой патологий у родственников здоровых сверстниц, выявили значимое увеличение нарушений репродуктивной системы и эндокринных заболеваний. Заболевания нервной системы и желудочно-кишечного тракта преобладали у родственников здоровых девочек (рис. 1).

Для выявления предрасположенности к заболеванию рассчитывали индивидуальный прогноз для каждой пациентки, которая впервые обратилась к врачу. Прогнозирование основано на раздельном суммировании положительных и отрицательных прогностических коэффициентов. Сумма баллов больше +13 свидетельствовала о высокой вероятности формирования АМКПП у девочек, менее –13 говорила о необходимости проведения дополнительного обследования

Среди проанализированных показателей наибольшее прогностическое значение имели семейное накопление репродуктивных нарушений, молодой репродуктивный возраст и вредные привычки матери, патология беременности и родов, стресс у девочки, использование гаджетов до 8–10 часов в сутки (таблица 2).

Таблица 1. Частота мультифакторной патологии у родственников трех степеней родства девочек-подростков с АМКПП, %

Патология у родственников пробандов	Степень родства с пробандом			Достоверность различий	
	I степень, n=177	II степень, n=453	III степень, n=208	P ₁	P ₂
Нарушения репродуктивной системы	24,9	4,2	1,4	<0,001	<0,001
Сердечно-сосудистые заболевания	15,8	30,0	6,3	<0,01	<0,001
Эндокринные заболевания	8,5	13,0	9,1	>0,05	>0,05
Онкопатология	11,3	6,18	6,7	<0,01	<0,01
Патология желудочно-кишечного тракта	13,6	8,6	0,5	<0,001	<0,001

примечания: P₁ – достоверность различий между родственниками I и II степени родства; P₂ – между родственниками I и III степени родства



Рис. 1. Сравнение мультифакторной патологии в семьях больных и здоровых девочек-подростков, %
примечания: достоверность различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 2. Негативные прогностические факторы в семьях девочек с АМКПП

Признак	Наличие признака	Прогностический показатель (ПК)	Информативность
Наследственная отягощенность по репродуктивным нарушениям	есть	3,3	1,3
	нет	-3,7	
Вредные привычки родителей до рождения ребенка	есть	1,5	0,8
	нет	-5,1	
Курение матери до наступления и в первые месяцы беременности	есть	9,1	1,5
	нет	-2,8	
Ранний репродуктивный возраст матери (до 20 лет)	есть	5,4	0,5
	нет	-0,8	
Вредные условия работы отца до зачатия ребенком	есть	6,3	0,4
	нет	-0,5	
Патологическое течение беременности у матери	есть	2,5	0,6
	нет	-2,1	
Патологическое течение родов у матери	есть	3,3	0,5
	нет	-1,5	
Смешанное вскармливание ребенка	есть	7,5	0,6
	нет	0,8	
Искусственное вскармливание ребенка	есть	4,9	0,6
	нет	-1,2	
Стресс у девочки в семье и в учебном заведении	есть	2,7	1,1
	нет	-3,7	
Использование гаджетов до 8-10 часов в сутки в период карантина	есть	3,1	1,1
	нет	-3,3	

Анализируя факторы, которые могут приводить к возникновению нарушений менструальной функции, следует отметить и истощение организма девочки вследствие психических или физических нагрузок, нарушения режима активности и отдыха, наличие вредных привычек, которые могут приводить к продолжению хаотических колебаний гормонов, дисгормоногенезу [4]. На основании полученных данных выделены информативные прогностические признаки, позволяющие выявлять лица высокого риска по формированию АМК. В результате проверки эффективности выделенных признаков установлено, что положительный прогноз подтвердился у 75,0% девочек с АМКПП, неопределенный ответ получен у 15,0% пациенток, отрицательный прогноз – у 10,0%.

Выводы. В результате проведенного анализа выделены негативные прогностические признаки у родителей больных девочек-подростков с АМКПП и самих пациенток: наследственная отягощенность по репродуктивным нарушениям, вредные привычки родителей до рождения ребенка, особенно курение матерей, ранний репродуктивный возраст матери, патологическое течение беременности и родов, искусственное или смешанное вскармливание ребенка, стресс у девочки в семье или учебном заведении, длительное использование компьютера и различных гаджетов, особенно в период карантина Covid-19. Эффективность использования прогностических признаков составила 75,0%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунова И.Е., Логинова О.Н., Тарбая Н.О., Осипова Г.Т., Пахомова П.И. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016. 22(6):89-97. <https://doi.org/10.17116/repro201622689-97>
2. Антипкін Ю.Г., Вдовиченко Ю.П., Грациоттін А., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2019. №3(47). 8-12. www.reproduct-endo.com
3. Атраментова Л. А., Утевская О. М. Статистические методы в биологии. – Горловка, 2008. 247.
4. Багацька Н.В., Нефідова В.Є., Дружиніна А.Є. До питання про роль середовищних та спадкових чинників у формуванні гіпоменструального синдрому у дівчат. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2020. 27. 174-178. <https://doi.org/10.7124/FEEO.v27.1322>.
5. Герасимова Т.В. Аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017. 6 (111). 9-18.
6. Григорьев А.И., Григорьев К.И. Роль неблагоприятных факторов окружающей среды в формировании нарушений адаптации у детей и подростков. Медицинская сестра. 2018; (7). 32-38. <https://doi.org/10.29296/25879979-2018-07-07>.
7. Дубровина С.О., Киревнина Л.В., Лесной М.Н. Аномальное маточное кровотечение: причины, диагностика и лече-

- ние. Акушерство и гинекология. 2021. 1: 170-177. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.170-177>.
8. Елгина С.И., Кондратова Л.А. Особенности течения беременности и исходы родов у юных женщин. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. 5(2): 72-78. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-72-78>.
9. Левенец С.А., Дынник В.А., Начетова Т.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков. Харьков: Точка, 2012. 196.
10. Начетова Т.А., Багацкая Н.В. Вторичная аменорея у девочек-подростков: клиничко-генетические аспекты: монография. 2018. New York, USA: 170.
11. Плехова Е.И., Хижняк О.О., Левчук Л.П., Багацкая Н.В., Турчина С.И. Задержка полового развития мальчиков. Монография. – М.: Знание. 2000. 114.
12. Радзинский В.Е., Семятов С.Д., Тотчиев Г.Ф., Шишкин Е.А. Табакокурение и беременность. Вестник РУДН, серия Медицина, 2009. 7. 334-340.
13. Табакман Ю.Ю., Солопова А.Г., Биштани А.Х., Смирнова С.О., Кочарян А.А. Аномальные маточные кровотечения (АМК) – современные возможности оптимизации тактики лечения. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2016. 10(1):123-128. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.10.1.123-128>.
14. Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Баранова А.В., Высоких М.Ю., Сальникова И.А. Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2018. 14, 4: 87-94. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-14009>.
15. Sun Yu, Wang Yuzhu, Mao Lele, Wen Jiaying, Bai. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age. Research article: observational study. 2018. 97(31): 11457. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011457>.

SUMMARY

ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN ADOLESCENT GIRLS: HEREDITARY AND ENVIRONMENTAL RISK FACTORS

^{1,2}Bagatska N., ¹Dynnik V., ¹Havenko H., ¹Verhoshanova O.

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine;

²V.N. Karazin Kharkiv National University, professor of department of Cytology and Genetics. Kharkiv, Ukraine

The objective of this work was to identify prognostic factors of the environment and heredity in the families of girls with abnormal uterine bleeding during puberty.

Clinical and genealogical analysis has been carried out according to P. Harper in the families of 70 girls with abnormal uterine bleeding (AUB) during puberty. The control group consisted of families of 30 healthy girls 12-18 years old with a regular menstrual cycle without severe somatic pathology, which have been selected during preventive examinations in educational institutions by specialists of the institute. Statistical analysis of the data has been carried out with the Student's t-test and χ^2 for unequal samples using Excel and SPSS Statistics 17.0. Prognostic signs have been selected using Valda's criterion.

On the basis of the analysis, the family accumulation of multifactorial pathology has been revealed. The risk factors of AUB have been identified: hereditary burden for reproductive disorders, harmful working conditions and bad habits of parents before conceiving a child, maternal stress before pregnancy, early maternal age during pregnancy (up to 20 years), unfavorable course of pregnancy and childbirth, mixed feeding of infants, stress of girls at home and in an educational institution. The effectiveness of the selected features was 75.0%.

Keywords: adolescent girls, abnormal uterine bleeding, environmental and heredity factors, prognosis.

РЕЗЮМЕ

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ: НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

^{1,2}Багацкая Н.В., ¹Дынник В.А., ¹Гавенко А.А., ¹Верхошанова О.Г.

¹Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», Харьков; ²Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Украина

Цель исследования - определение прогностических факторов среды и наследственности в семьях девочек с аномальными маточными кровотечениями в пубертатного периода.

Клиничко-генеалогический анализ проведен по П. Харперу в семьях 70 девочек с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода (АМКПП). Контрольную группу составили семьи 30 здоровых девочек 12-18 лет с регулярным менструальным циклом без тяжелой соматической патологии, которые отобраны при проведении профилактических осмотров в учебных заведениях специалистами института. Статистическую обработку данных проводили с помощью критериев Стьюдента и χ^2 для неравных выборок с использованием программ Excel и SPSS Statistics 17,0. Прогностические признаки

выделяли с использованием критерия Вальда. В результате проведенного анализа выделены негативные прогностические признаки у родителей больных девочек-подростков с АМКПП и самих пациенток: наследственная отягощенность по репродуктивным нарушениям, вредные привычки родителей до рождения ребенка, особенно курение матерей, ранний репродуктивный возраст матери, патологическое течение беременности и родов, искусственное или смешанное вскармливание ребенка, стресс у девочки в семье и учебном заведении, длительное использование компьютера и различных гаджетов, особенно в период карантина Covid-19. Эффективность использования прогностических признаков составила 75,0%.

რეზიუმე

ანომალური სისხლდენა საშვილოსნოდან მოზარდ გოგონებში: მემკვიდრეობითი და გარემოსმხრივი რისკის ფაქტორები

¹ნ.ბაგაცკაია, ¹ვ.დინიკი, ¹ა.გავენკო, ¹ო.ვერხოშანოვა

¹ბავშვთა და მოზარდთა ჯანმრთელობის დაცვის ინსტიტუტი, ხარკოვი; ²ხარკოვის ვ.კარაზინის სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გარემოს და მემკვიდრული პროგნოზული ფაქტორების განსაზღვრა გოგონების ოჯახებში, რომელთაც აღენიშნებოდათ ანომალური სისხლდენა საშვილოსნოდან პუბერტატულ პერიოდში.

ჩატარდა კლინიკურ-გენეალოგიური ანალიზი 3 პარპერის მიხედვით 70 გოგონას ოჯახში პუბერტატული პერიოდის ანომალური სისხლდენით საშვილოსნოდან. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 12-18 წლის ასაკის 30 ჯანმრთელი გოგონას (რეგულარული მენსტრუაციული ციკლით, მძიმე სომატური პათოლოგიის გარეშე)

ოჯახებმა, რომელნიც ინსტიტუტის სპეციალისტების მიერ შერჩეული იყო პროფილაქტიკური შემოწმებების დროს.

მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავდა სტიუდენტის და χ^2 კრიტერიუმის საშუალებით არათანაბარი ამონარჩევისათვის Excel და SPSS Statistics 17,0 პროგრამების გამოყენებით. პროგნოზული ნიშნები გამოიყო ვაღდის კრიტერიუმების მიხედვით.

ჩატარებული ანალიზის შედეგად გამოიყო უარყოფითი პროგნოზული ნიშნები პუბერტატული პერიოდის საშვილოსნოდან ანომალური სისხლდენის მქონე გოგონების მშობლებსა და საკუთრივ გოგონებში: მემკვიდრული დატვირთულობა რეპროდუქციული დარღვევების მხრივ, მშობლების მავნე ჩვევები, განსაკუთრებით – თამბაქოს მოწევა დედების მიერ, დედის ადრეული რეპროდუქციული ასაკი, ორსულობის და მშობიარობის პათოლოგიური მიმდინარეობა, ბავშვის ხელოვნური ან შერეული კვება, გოგონას სტრესი ოჯახში და სასწავლო დაწესებულებაში, კომპიუტერისა და სხვადასხვა გაჯეტის ხანგრძლივი გამოყენება, განსაკუთრებით Covid-19-ის კარანტინის პერიოდში. პროგნოზული ნიშნების გამოყენების ეფექტურობამ შეადგინა 75,0%.

APPLICATION OF A COMPREHENSIVE APPROACH FOR EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

¹Gorina L., ²Krylova N., ¹Rakovskaya I., ¹Goncharova S., ¹Barkhatova O.

¹Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

Recently, much attention has been paid to elucidating the role of mycoplasma infection as a trigger of exacerbations of bronchial asthma (BA) and the choice of effective antibacterial therapy for long-term persistence of mycoplasma in patients [1, 5-7, 12-15]. The significance of the current mycoplasma infection in increasing the IgE level is discussed [8, 9]. Acute pneumonia of mycoplasma etiology is not usually the cause of recurrent episodes of obstruction in the future [11]. With exacerbation of asthma, *M. pneumoniae* and *M. hominis* are especially often found, while the phenomenon of prolonged circulation of antigens, DNA and whole mycoplasma cells in the blood of patients, both in a free state and in the structure of circulating immune complexes (CIC) in patients with respiratory pathology, is noted. The CIC is a kind of depot for the preservation of not only various cellular components of mycoplasmas, but also living cells [3,4].

Macrolides are the drugs of choice in the treatment of diseases of the respiratory tract caused by mycoplasma infection in preschool children [2,7]. However, the impact of mycoplasma infection on the exacerbation of the disease, the choice of antibiotic therapy and the control of the therapy remain insufficiently studied [12-14].

Aim - improvement of efficiency assessment methods of therapy of mycoplasma infection in children with bronchial asthma.

Material and methods. In 2015-2020, 250 children with bronchial asthma were observed in the Clinic of Childhood Diseases of the Filatov Clinical Institute for Children's Health of Sechenov University. The children were aged from 1 to 7 years, with an average age of 4.1 ± 1.2 years (147 boys (58.8%) and 103 girls (41.2%). in 2015-2020. 83 children had mild (33, 2%), 149 children had moderate (59,6%), 18 children (7,2%) had severe bronchial asthma. All children were on basic therapy depending on the severity of the disease, but therapy was not effective enough. All children had exacerbations of the disease during the observation period.

The following *Mycoplasma* type and reference strains were used in the study: the *M. hominis* strain H-34; the *M. pneumoniae* FH strain, *M. arthritidis* strain Pg6, the *M. fermentans* strain Pg18, *U. urealyticum* serotype 8, grown in a liquid medium prepared by the method of cultivation of mycoplasmas as described in [10]. The reaction of aggregate-hemagglutination (AHAA) was used for detection of mycoplasma and ureaplasma antigens in blood samples, the detection of mycoplasma antigens in the

structure of the CIC isolated from the blood serum of patients was carried out by direct immunofluorescence reaction (DIF). AHAA, DIF, and CIC isolation from blood serum samples were performed according to the methods described earlier [3, 10].

For mycoplasma DNA detection, polymerase chain reaction (PCR) was used with test systems: "InterLabService" "MYC-COM-Eph" for DNA detection Mycoplasma species (spp), "Amplisens-Mycoplasma hominis Eph", "Amplisens-Mycoplasma pneumonia-Eph".

Statistical analysis. "Medico-biological statistics. BIOSTATISTICS programs for WINDOWS and DOS IBM-PC" (Stat-Soft Inc., USA) was used. Some results are presented with 95% confidence intervals. The analysis used chi-square (McNemar test). Statistical significance was assumed for $p < 0,05$.

Results and discussion. In 250 children with bronchial asthma, antigens of *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma arthritidis* and *Mycoplasma fermentans* were detected in 62, 8%, 42, 8%, 46, 8%, 31, 6%, 45, 6% of cases, respectively (Fig. 1).

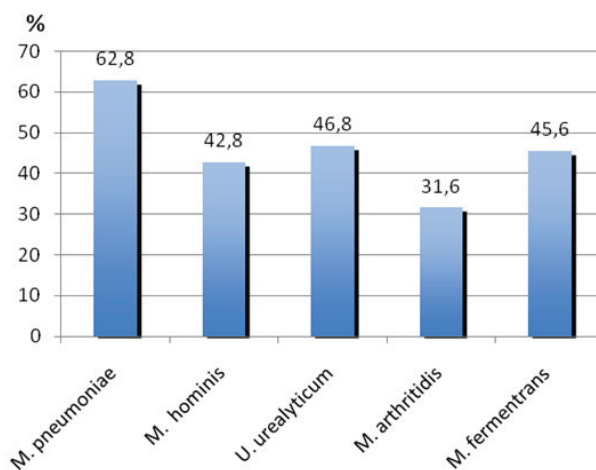


Fig. 1. Frequency of detection of mycoplasma antigens in RAGA in patients (n=250)

Table 1. Frequency of detection of *M. pneumoniae* (Mpn) and *M. hominis* (Mh) antigens and DNA in children with bronchial asthma - abs.(%)

Total number of patients examined	Antigens (AHAA)		DNA in serum (PCR)		DNA in CIC (PCR)		Antigens in CICs (DIF)	
	Mpn	Mh	Mpn	Mh	Mpn	Mh	Mpn	Mh
83(100)	56(67,5)	42(50,6)	4(4,8)	14(16,9)	23(27,7)	27(32,5)	54(65,1)	51(61,5)

Table 2. Frequency of detection of *M. pneumoniae* antigens and DNA in patients before and after treatment - abs. (%)

Parameter	Total number of patients examined	Total number of positive AHAA results	DNA in serum (PCR)	DNA in CICs (PCR)	Antigens in CICs (DIF)
Before treatment	32(100)	26(81,3)	3(9,4)	9(28,1)	20(62,5)
After treatment	32(100)	11(34,4)* $p < 0,001$	2(6,3)	4(12,5)* $p = 0,026$	12(37,5)* $p = 0,005$

* $p < 0,05$

Table 3. Frequency of detection of *M. hominis* antigens and DNA in patients before and after treatment - abs. (%)

Parameter	Total number of patients examined	Total number of positive AHAA results	DNA in serum (PCR)	DNA in CICs (PCR)	Antigens in CICs (DIF)
Before treatment	32(100)	24(75,0)	12(37,5)	14(43,8)	24(75,0)
After treatment	32(100)	10(31,3)* $p < 0,001$	6(18,8)* $p = 0,015$	9(25,0)* $p = 0,026$	6(18,8)* $p < 0,001$

* $p < 0,05$

In more detail, we investigated the relationship between *M. pneumoniae* (Mpn), *M. hominis* (Mh) and asthma in children. Antigens of *Mpn* and *Mh* were detected in 176 children (70,4%) (one or an association of antigens), these mycoplasmas were not detected in the remaining 74 children (29,4%). Total IgE values were increased in 92 children (52,3%) who had *Mpn* and *Mh* antigens, and in 68 children (92,9%) who did not have these antigens. IgE values, respectively, were normal in 84 children (47,7%) who had *Mpn* and *Mh* antigens, and only in 6 children (7,1%) who did not have these antigens in the blood ($p < 0,001$).

83 patients, who had *Mpn* and *Mh* antigens in the blood, were examined comprehensively (Table 1). Antigens and DNA of *Mpn* in blood serum samples were detected in $67,5\% \pm 10,2\%$ (all indicators are given with the probability of an error - free forecast $p = 95\%$) and $4,8\% \pm 4,7\%$ of cases, and *Mh* - in $50,6\% \pm 11,0\%$ and $16,9\% \pm 8,2\%$ of cases, respectively. Antigens of *Mpn* and *Mh* were detected in AHAA in the blood of patients significantly frequently than DNA by PCR ($p < 0,01$). Specific CICs isolated from patient's blood sera contained both antigens and DNA from

Mpn and *Mh* cells. *Mpn* antigens in CICs in DIF were detected in $65,1\% \pm 10,4\%$, and *Mh* antigens - in $61,5\% \pm 10,7\%$ of cases. The DNA of *Mpn* in structure of CIC by PCR was detected in $27,7\% \pm 5,7\%$ of cases and *Mh* - in $32,5\% \pm 10,3\%$ of cases. In 5 and 9 cases, respectively, Mycoplasma spp DNA was detected in the blood and in the CIC. DNA in structure of the CIC was detected more often than in the free state in serum of blood, which shows the great significance of this study. The presence of *Mpn* and *Mh* antigens in the blood serum not only in a free state, but also in structure of CIC indicates that in some patient's specific *Mpn* and *Mh* antigens may be present in the blood not only in a free state, but also in structure of immune complexes.

When mycoplasma infection was detected, children received treatment with azithromycin: three courses at a dose of 10 mg/kg body weight for 3 days with an interval of 4 days (taking into account the possibility of azithromycin accumulation in the affected tissues and maintaining the therapeutic concentration for 5-7 days). 32 children were examined before and 1.5-3 months after treatment. The results of the examination are presented in

Tables 2 and 3. The significance of differences in the groups was assessed by the chi-square test (McNemar test).

The frequency of detection of *Mpn* antigens in AHAA in children was 81, 3% before treatment and 34, 4% - after therapy ($p < 0,001$). There was also a significant decrease in the frequency of detection of *Mpn* antigens in CICs by DIF (in 62, 5% of children before treatment and in 37, 5% of children after treatment ($p=0,005$). In the CIC, specific *Mpn* DNA was detected by PCR in 28.1% of children before treatment, and in 12.5% of children after treatment ($p=0.026$). Low values of *Mpn* DNA in blood sera: 9.4% and 6.3% before and after treatment, respectively, indicate the complexity of determining mycoplasmas in the blood (Table 2). Therefore, it is preferable to determine the DNA in the CIC, precipitated from blood serum samples.

Mh antigens were detected in AHAA in 75, 0% of children before treatment, and in 31, 3% of children after treatment ($p < 0,001$) (Table 3). *Mh* antigens were detected in CICs by DIF in 75, 0% of cases before treatment, and in 18, 8% of cases after treatment ($p < 0,001$). In blood samples, the DNA of *Mh* cells was detected in a free state in 37, 5% of cases before treatment and in 18, 8% of cases after treatment ($p=0,015$); in structure of CIC isolated from blood serum - in 43, 8% of cases before treatment and in 25, 0% of cases after treatment ($p=0,026$). From 7 CIC samples precipitated from serum of blood containing *Mh* DNA and from 2 CIC samples containing DNA *Mpn*, atypical cultures of "mini-colonies" of *Mh* u *Mpn* were also isolated; their specificity was confirmed not only by DIF, PCR, but also by the ability to grow on a solid medium for mycoplasmas. As previously shown, the cells of "mini-colonies" are resistant to various adverse factors that cause the death of cells of classical mycoplasma colonies, most likely due to changes in their physiological characteristics and their complete antibiotic resistance [10].

Thus, the number of samples positive for antigens and DNA in the free state and in the CIC decreased by more than 2 times, which indicates the effectiveness of treatment with azithromycin courses for mycoplasma infection in children with asthma. However, some children had incomplete elimination of antigens and DNA of *Mpn* and *Mh* cells, which requires continued therapy.

Numerous literature data on the role of circulating immune complexes (CICs) in the pathogenesis of mycoplasma infections have accumulated in recent years. The possibility of long-term persistence of antigens, DNA and whole cells of mycoplasma both in the free state and in structure of CIC in patients with respiratory pathology has been shown. The CIC is a kind of depot, it is a place for the preservation of not only various cellular components of mycoplasmas, but also living cells, capable of maintaining the infectious process in the patient's body [4,10].

A detailed study showed that the most effective way to identify markers of mycoplasma infection is to use a set of diagnostic techniques that can be used to evaluate the therapeutic effect of drugs for the treatment of bronchial asthma. The importance of our work in empowering diagnosis of mycoplasma infection in bronchial asthma in children, the use of a comprehensive approach to monitor treatment. Although the comprehensive approach to laboratory diagnosis of mycoplasma infection increases the effectiveness of monitoring the treatment of mycoplasma infection and improves the prognosis of bronchial asthma in children, the presence of mycoplasma mini-cells in the patient's blood in structure of CIC, or in free state, may be the reason for the lack of disease control.

The addition of macrolides to the complex of treatment of bronchial asthma improves the course and prognosis of the disease, but the problem of elimination of mycoplasma mini-cells, that have absolute resistance to antibiotics, used in the treatment of human

mycoplasmosis, remains. This problem is one of the main tasks, the solution of which will increase the effectiveness of etiotropic therapy of bronchial asthma associated with mycoplasma infection.

REFERENCES

1. Abe N., Yasudo H., Fukano R., Nakamura T., Okada S., Waki-guchi H. [et al.]. Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30(7):724-731. <https://DOI: 10.1111/pai.13102>.
2. Gong L, Xu L, Diao M, Guo F, Bian FF, Min J [et al.]. Clinical effect of treating secondary asthma attacks of children *Mycoplasma pneumoniae* with combined therapy of montelukast and azithromycin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Dec; 20(24):5256-5260.
3. Gorina LG, Rakovskaia I V, Barkhatova OI, Goncharova SA [Etiological interpretation of the outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2014; 6:117-20.
4. Gorina LG, Rakovskaia I V, Barkhatova OI, Goncharova SA, Levina GA, Krylova NA Circulating immune complexes as a storage depot for the cellular components of mycoplasmas. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2013; 2:74-82.
5. Kassisse E., García H., Prada L., Salazar I., Kassisse J. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. *Arch Argent Pediatr.* 2018; 116(3):179-185. <https://DOI: 10.5546/aap.2018.eng.179>.
6. Kumar S., Roy R.D., Saigal S.R. *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children. *Trop Doct.* 2019; 49(2):117-119.
7. Li W., Ban C., Zhang J., Hu Y., Han B., Han B. Correlation study of cough variant asthma and mycoplasma pneumonia infection in children. *Pak J Pharm Sci.* 2017; 30(3(Special)):1099-1102. PMID: 28671088.
8. Poddighe D., Comi E.V., Brambilla I., Licari A., Bruni P., Marseglia GL. Increased Total Serum Immunoglobulin E in Children. Developing *Mycoplasma pneumoniae*-related Extra-pulmonary Diseases. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018; 17(5):490-496.
9. Qing Ye, Jian-Hua Mao, Qiang Shu, Shi-Qiang Shang. *Mycoplasma pneumoniae* induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(1):90-97. <https://DOI: 10.1016/j.anai.2018.03.014>.
10. Rakovskaya IV, Ermolaeva SA, Levina GA, Barkhatova OI, Mukhachev AY, Andreevskaya SG [et al]. Microcolonies: A Novel Morphological Form of Pathogenic *Mycoplasma* Spp *J Med Microbiol.* 2019 Dec; 68(12):1747-1758.
11. Rhim J.W., Kang H.M., Yang E.A., Lee K.Y. Epidemiological relationship between *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and recurrent wheezing episode in children: an observational study at a single hospital in Korea. *BMJ Open.* 2019; 11: 9(4): e026461. <https://DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026461>.
12. Sun W., Pan L., Zhang W. Risk factors for readmission of children hospitalized with acute asthma attacks in South China. *J Asthma.* 2019; Dec: 1-10.
13. Teoh L., Mackay I.M., Van Asperen P.P., Acworth J.P., Hurwitz M., Upham J.W. [et al.]. Presence of atopy increases the risk of asthma relapse. *Arch Dis Child.* 2018; 103(4):346-351. <https://DOI: 10.1136/archdischild-2017-312982>.
14. Wood P.R., Kampschmidt J.C., Dube P.H., Cagle M.P., Chaparro P., Ketchum N.S. [et al.]. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119(2):146-152.
15. Yin S.S., Ma F.L., Gao X. Association of *Mycoplasma pneumoniae* infection with increased risk of asthma in children. *Exp Ther Med.* 2017; 13(5):1813-1819.

SUMMARY

APPLICATION OF A COMPREHENSIVE APPROACH FOR EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

¹Gorina L., ²Krylova N., ¹Rakovskaya I., ¹Goncharova S., ¹Barkhatova O.

¹Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow; ²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia

Aim - improvement of efficiency assessment methods of therapy of mycoplasma infection in children with bronchial asthma.

The effectiveness of treatment of mycoplasma infection in the period of exacerbation of bronchial asthma in 250 children, aged 1 to 7 years, was evaluated. The children were on basic therapy and received treatment with azithromycin: three courses at a dose of 10 mg/kg of weight for 3 days with an interval of 4 days 5-7 days. Microbiological (culturing), immunological (DIF, АНАА), and genetic (PCR) methods were used to identify mycoplasma markers. The main focus was on identifying two species - *M. pneumoniae* and *M. hominis*, most commonly found in mycoplasma respiratory infections, including bronchial asthma.

In 250 children with bronchial asthma, antigens of *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma arthritis* and *Mycoplasma fermentans* were detected in 62,8%, 42,8%, 46,8 %, 31,6%, 45,6% of cases, respectively. A detailed study of the presence of *M. pneumoniae* and *M. hominis* antigens in the blood of 83 children with bronchial asthma showed that before treatment, the detection rate of *M. pneumoniae* and *M. hominis* antigens was 67.5% and 50.6%, respectively, in the CIC - 65.1% and 61.5%, DNA in the blood serum - 4.8% and 16.9%, and in the CIC - 27.7% and 32.5%, respectively. From 7 CIC samples containing *M. hominis* DNA and 2 CIC samples containing *M. pneumoniae* DNA, atypical cultures of "mini-colonies" of *M. hominis* and *M. pneumoniae* were isolated, the specificity of which was confirmed not only by DIF and PCR, but also by the ability to grow on a solid medium for mycoplasmas. After treatment by azithromycin, the number of positive tests on antigens and DNA in free state and in structure of CIC significantly decreased. The identification of specific markers of mycoplasma cells in the comprehensive diagnostics of mycoplasma infection in children with exacerbation of asthma, increases the effectiveness of therapy control for mycoplasma infection and improves the prognosis of bronchial asthma in patients.

Keywords: bronchial asthma, mycoplasma, antigens, DNA, circulating immune complexes; treatment.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

¹Горина Л.Г., ²Крылова Н.А., ¹Раковская И.В., ¹Гончарова С.А., ¹Бархатова О.И.

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного акад. Н.Ф. Гамалеи» МЗ

России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия

Цель исследования - совершенствование методов оценки эффективности терапии микоплазменной инфекции при бронхиальной астме у детей.

Проведена оценка эффективности терапии микоплазменной инфекции в период обострения бронхиальной астмы у 250 детей в возрасте от 1 до 7 лет. Дети находились на базисной терапии и получали лечение азитромицином: три курса в дозе 10 мг/кг веса по 3 дня с интервалом в 4 дня. Для выявления маркеров микоплазм использовали микробиологические (культивирование), иммунологические (прямая иммунофлюоресценция - РИФ, РАГА) и генетические (полимеразная цепная реакция - ПЦР) методы. Основное внимание уделялось двум видам - *M. pneumoniae* и *M. hominis*, наиболее часто выявляемым при микоплазменных респираторных инфекциях, включая бронхиальную астму. У 250 детей, больных бронхиальной астмой, обнаружены антигены *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma arthritis* и *Mycoplasma fermentans* в 62,8%, 42,8%, 46,8%, 31,6%, 45,6% случаев, соответственно. Детальное исследование наличия антигенов *M. pneumoniae* и *M. hominis* в крови у 83 детей с бронхиальной астмой показало, что до лечения частота выявления антигенов *M. pneumoniae* и *M. hominis* составила 67,5% и 50,6%, соответственно, в составе циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) - 65,1% и 61,5%; ДНК в сыворотке крови - 4,8% и 16,9% и в составе ЦИК - 27,7% и 32,5%, соответственно. Из 7 ЦИК, содержащих ДНК *M. hominis*, и 2 образцов ЦИК, содержащих ДНК *M. pneumoniae*, выделены атипичные культуры "мини-колоний" *M. hominis* и *M. pneumoniae*, специфичность которых подтверждена не только методами РИФ и ПЦР, но и способностью роста на твердой среде для микоплазм. После проведения лечения азитромицином число проб, положительных по антигенам и ДНК в свободном состоянии и в составе ЦИК, значительно уменьшилось.

Выявление специфических маркеров клеток микоплазм в комплексной диагностике микоплазменной инфекции у детей с обострением бронхиальной астмы повышает эффективность контроля терапии микоплазменной инфекции и улучшает прогноз течения бронхиальной астмы у пациентов.

რეზიუმე

კომპლექსური მიდგომის გამოყენება მიკოპლაზმური ინფექციის თერაპიის ეფექტურობის შეფასებისათვის ბრონქული ასთმის დროს ბავშვებში

¹ლ. გორინა, ²ნ. კრილოვა, ¹ი. რაკოვსკაია, ¹ს. გონჩაროვა, ¹ო. ბარხატოვა

¹ნ.გამალეის სახ. ეპიდემიოლოგიისა და მიკრობიოლოგიის ეროვნული კვლევითი ცენტრი, მოსკოვი; ²მოსკოვის ი.სეჩენოვის სახ. პირველი სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (სეჩენოვის უნივერსიტეტი), რუსეთი

ჩატარებულია მიკოპლაზმური ინფექციის თერაპიის ეფექტურობის შეფასება ბრონქული ასთმის გამწვავების პერიოდში ბავშვებში (n=250). ბავშვებს ჩატარდათ ბაზისური თერაპია და აზიტრომიცინით მკურნალობა: სამი კურსი, დოზით 10 მგ/კგ წონაზე სამ-სამი დღე, 4-დღიანი ინტერვალით. მიკოპლაზმის

მარკერების გამოსავლენად გამოყენებული იყო მიკრობიოლოგიური (კულტივირება), იმუნოლოგიური (იმუნოფერმენტული ანალიზი, აგრეგატჰემაგლუტინაციის რეაქცია) და გენეტიკური (პჯრ) მეთოდები. განსაკუთრებული ყურადღება დაეთმო ორ სახეობას - *M. pneumoniae* და *M. hominis*, რომლებიც ყველაზე ხშირად გამოიყოფა რესპირაციული ინფექციების დროს, ბრონქული ასთმის ჩათვლით. დადგენილია, რომ მკურნალობამდე *M. pneumoniae*-ს და *M. hominis*-ის ანტიგენების გამოვლენის სიხშირე შეადგენს 67,5% და 50,6%, შესაბამისად, მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების შემადგენლობაში – 65,1% და 61,5%; დნმ სისხლის შრატში – 4,8% და 16,9%, მოცირკულირე იმუნური კომპლექსების შემადგენლობაში – 27,7% და

32,5%, შესაბამისად. *M. hominis*-ის დნმ-ის შემცველი 7 მოცირკულირე იმუნური კომპლექსიდან და *M. pneumoniae*-ს შემცველი 2 კომპლექსიდან გამოყოფილია *M. pneumoniae*-ს და *M. hominis*-ის “მინი-კოლონიების” ატიპობრივი კულტურები, რომელთა სპეციფიკურობა დადასტურებულია არამარტო იმუნოფერმენტული და პჯრ-მეთოდებით, არამედ მათი ზრდის შესაძლებლობითაც მიკოპლაზმების მყარ გარემოში. ბავშვებში ბრონქული ასთმის გამწვავებით მიკოპლაზმური უჯრედების სპეციფიკური მარკერების გამოვლენა მიკოპლაზმური ინფექციის კომპლექსურ დიაგნოსტიკაში ზრდის მიკოპლაზმური ინფექციის თერაპიის კონტროლის ეფექტურობას და აუმჯობესებს ბრონქული ასთმის მიმდინარეობის პროგნოზს.

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ

^{1,2}Алдибекова Г.И., ¹Абдрахманова С.Т., ¹Лим Л.В., ³Панавиене В., ¹Старосветова Е.Н.

¹Некоммерческое акционерное общество «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан,

²Корпоративный фонд University Medical Center «Национальный научный центр материнства и детства», Нур-Султан, Казахстан; ³Вильнюсский университет, Факультет медицины, Литва

Физическое развитие является одним из основных критериев состояния здоровья человека и демографическим показателем нации [1]. Подчиняясь анатомо-физиологическим закономерностям, развитие детей находится в постоянной зависимости от действия окружающей внешней среды - влияние социально-гигиенических аспектов, психологических, климато-географических, экологических и демографических факторов [2].

Массовые исследования физического развития детей, проводимые в разных странах, позволили выявить закономерности в их физическом развитии. Исследование, детей (n=30141), выявило, что современные дети Швейцарии имеют достоверное повышение длины тела в сравнении со стандартами ВОЗ от двух лет до взрослого возраста [3]. Результаты исследования, проведенного в Воронежской области России, показали наличие более высоких значений длины и массы тела у детей в 2011–2014 гг. в сравнении с их сверстниками в 1997–1999 гг., что свидетельствует о продолжении процесса акселерации у российских детей [4]. По данным некоторых исследований, выявлено, что современные дошкольники России достоверно выше своих сверстников, обследованных 40 лет назад [5].

Проведенное лонгитудинальное исследование физического развития индийских детей 5-18 лет, по результатам которого построены процентиля скорости роста по возрасту и полу, свидетельствуют о необходимости разработки региональных нормативов [6]. В результате мета-анализа, проведенного в 2019 г., основанного на материалах росто-вых стандартов детей и подростков России, представлена

секулярная динамика показателей массы и длины тела детей в разные периоды онтогенеза – новорожденность, грудной, ранний возраст, первое детство, второе детство, подростковый и юношеский возраст [7].

Результаты многочисленных исследований в различных регионах выявили, что уровень физического развития у детей является строго локальным для определенной зоны проживания населения и обусловлен генетическими, бытовыми, национальными особенностями и условиями проживания в той или иной климато-географической местности [8].

Социально-экономические условия в Республике Казахстан (РК), как и во всем мире, постоянно меняются. В 90-х годах прошлого века политический и экономический кризис в стране вызвал значимое ухудшение уровня жизни.

Учитывая вышеизложенное, нами проведено исследование по изучению физического развития современных детей 3-6 лет некоторых регионов Казахстана в сравнительном аспекте с изучаемыми данными 1968, 1972, 1986, 2000 гг. Подобная работа в регионе проведена впервые и, в этой связи, представляет особый интерес как в научном, так и в практическом плане и дает возможность многостороннего анализа, прогноза оценки состояния здоровья подрастающего поколения.

Целью исследования явилось определение физического развития детей дошкольного возраста с учетом гендерных особенностей в сравнении с идентичными данными исследований 1968, 1972, 1986, 2000 гг.

Материал и методы. Обследованы 968 детей в возрасте 3-6 лет, проживающие в трех городах Казахстана (Нур-

Султан - столица, центральный регион, Алматы - южный регион и Павлодар - северный регион). Набор детей в исследование проводился в государственных дошкольных учреждениях, расположенных в различных районах городов, что обеспечивает достаточную репрезентативность данной выборочной совокупности.

Все исследуемые дети наблюдались у участковых врачей как практически здоровые, на момент осмотра общее состояние детей нами оценивалось как удовлетворительное. Дети распределены на 4 возрастные группы: 3 года, 4 года, 5 лет и 6 лет. Антропометрическое исследование проводилось в первой половине дня по стандартной унифицированной методике, предложенной А.Б. Ставицкой и Д.И. Арон [9]. Измерялись длина и масса тела, окружность головы и грудной клетки, длина рук и ног. Длина тела детей измерялась ростомером, масса тела - с помощью медицинских весов. Для измерения окружности головы и грудной клетки, длины рук и ног применялась сантиметровая лента. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формулам Кетле 1 ($ИМТ=кг/м$) и Кетле 2 ($ИМТ=кг/м^2$). С целью определения тенденции в физическом развитии детей проведено сравнение результатов с данными, полученными Г.П. Исаевым в 1968 г., Н.Ф.

Ильичевой в 1972 г., Е.В. Асатуровой в 1986 г. и С.А. Утельбаевой в 2000 г. [10-13].

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием статистической программы STATA, версия 15.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных результатов позволил выявить некоторые особенности физического развития исследуемой популяции детей. В результате проделанной работы получены средние показатели исследуемых величин у детей (таблица 1).

Из таблицы 1 явствует, что масса тела мальчиков 3-5 лет достоверно превышает таковую у девочек ($p<0.05$). По длине тела достоверная разница очевидна только в 4-летнем возрасте ($p<0.05$), значения ИМТ с 3 до 6 лет у обоих полов не выходят за рамки нормальных величин. Длины рук и ног не отличаются у лиц обоего пола, за исключением длины рук у мальчиков 5 лет, $p<0.05$ (таблица 1).

На рис. 1 показана позитивная, сильная корреляционная связь между возрастом и погодовой прибавкой длины тела среди мальчиков и девочек. У мальчиков изучаемых возрастов показатели длины тела, в среднем, имели более высокий рост, чем у девочек ($p>0,05$).

Таблица 1. Средние антропометрические параметры мальчиков и девочек

Параметры мальчиков							
Возраст (лет)	Масса тела (кг)	Длина тела (см)	Индекс Кетле ($кг/м^2$)	ОГо (см)	ОГр (см)	ДР (см)	ДН (см)
3 (n=158)	15.1±0.2*	98.8±0.5	15.6±0.2	50.5±0.2	53.1±0.2*	38.9±0,1	45.3±0.3
4 (n=181)	17.5±0.2*	106.2±0.1*	15.5±0.7	51.2±0.6	54.6±0.2*	41.7±0.2	48.3±1.2
5 (n=119)	19.3±0.2*	112.0±0.5	15.3±0.1	52.3±0.3*	55.7±0.3*	45.1±0.3*	51.4±0.4
6 (n=25)	21.4±0.9	116.9±0.8	15.6±0.6	53.0±0.6	56.6±0.9	47.2±0,3	54.0±0,8
Параметры девочек							
Возраст (лет)	Масса тела (кг)	Длина тела (см)	Индекс Кетле ($кг/м^2$)	ОГо (см)	ОГр (см)	ДР (см)	ДН (см)
3 (n=172)	14.6±0.1	97.8±0,4	15.3±0,1	50.4±0.2	52.4±0,1	39.2±0,2	45.4±0,3
4 (n=175)	16.8±0.2	104.7±0,4	15.3±0.1	50.9±0.2	53.3±0.2	41.5±0.2	48.4±0.2
5 (n=125)	18.6±0.3	111.0±0.4	15.0±0,1	51.4±0.3	54.7±0.3	44.1±0.3	51.4±0.3
6 (n=13)	21.1±0.9	116.7±1,2	15.4±1.3	52.5±0.7	56.7±1.3	46.7±0.7	53.7±1.2

примечание: * - достоверность различий между антропометрическими показателями мальчиков и девочек ($p<0,05$)

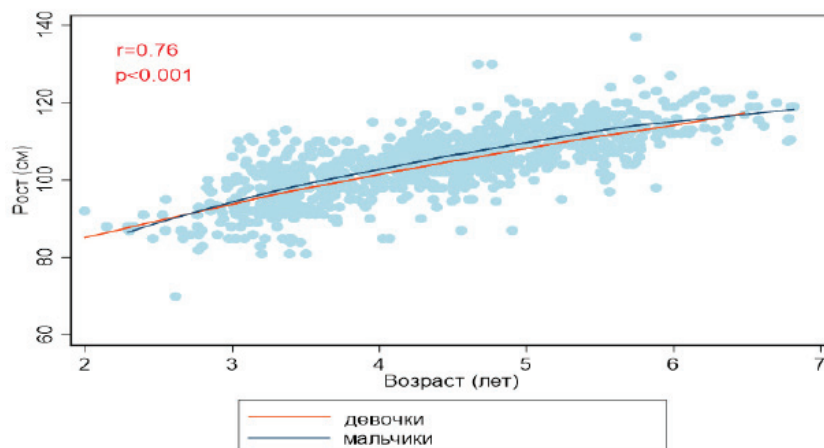


Рис. 1. Динамика погодовых прибавок длины тела в зависимости от пола у детей дошкольного возраста

Таблица 2. Сравнительные данные массы и длины тела мальчиков РК со стандартами ВОЗ по возрасту

Возраст (лет)	Масса тела РК (кг)	Масса тела ВОЗ (кг)	Длина тела РК (см)	Длина тела ВОЗ (см)
3 (n=158)	15.1±0.2	15.3±0.6	98.8±0.5	99.5±0.2
4 (n=181)	17.5±0.2	17.3±0.6	106.2±0.1	106.4±0.2
5 (n=119)	19.3±0.2	19.3±0.7	112.0±0.5	112.6±0.2
6 (n=25)	21.4±0.9	21.5±0.7	116.9±0.8	118.4±0.2

Таблица 3. Сравнительные данные массы и длины тела девочек РК со стандартами ВОЗ по возрасту

Возраст (лет)	Масса тела РК (кг)	Масса тела ВОЗ (кг)	Длина тела РК (см)	Длина тела ВОЗ (кг)
3 (n=172)	14.6±0.1	14.9±0.7	97.8±0.4	98.7±0.2*
4 (n=175)	16.8±0.2	17.1±0.6	104.7±0.4	105.9±0.2*
5 (n=125)	18.6±0.3	19.1±0.6	111.0±0.4	111.9±0.2*
6 (n=13)	21.1±0.9	20.7±0.4	116.7±1.2	116.6±0.1

примечание: * достоверность различий между антропометрическими показателями детей РК и ВОЗ ($p < 0,05$)

Таблица 4. Сравнение показателей ИМТ и окружности головы мальчиков РК со стандартами ВОЗ по возрасту

Возраст (лет)	Индекс Кетле РК (кг/м ²)	Индекс Кетле ВОЗ (кг/м ²)	ОГ _о РК (см)	ОГ _о ВОЗ (см)
3 (n=158)	15.6±0.2	15.5±0.1	50.5±0.2*	49.8±0.2
4 (n=181)	15.5±0.7	15.3±0.1	51.2±0.6	50.5±0.2
5 (n=119)	15.3±0.1	15.3±0.1	52.3±0.3	-
6 (n=25)	15.6±0.6	15.4±0.1	53.0±0.6	-

примечание: *- достоверность различий между антропометрическими показателями детей РК и ВОЗ ($p < 0,05$)

Таблица 5. Сравнение показателей ИМТ и окружности головы девочек РК со стандартами ВОЗ по возрасту

Возраст (лет)	Индекс Кетле РК (кг/м ²)	Индекс Кетле ВОЗ (кг/м ²)	ОГ _о РК (см)	ОГ _о ВОЗ (см)
3 (n=172)	15.3±0.1	15.3±0.1	50.4±0.2*	48.9±0.3
4 (n=175)	15.3±0.1	15.3±0.1	50.9±0.2*	49.6±0.2
5 (n=125)	15.0±0.1	15.3±0.1	51.4±0.3	-
6 (n=13)	15.4±1.3	15.3±0.1	52.5±0.7	-

примечание: *- достоверность различий между антропометрическими показателями детей РК и ВОЗ ($p < 0,05$)

Сравнительный анализ показателей длины и массы тела мальчиков Казахстана со стандартами ВОЗ, достоверных различий не выявил (таблица 2), тогда как у девочек РК в возрасте 3-5 лет отмечены меньшие показатели длины тела, $p < 0.05$ (таблица 3).

При сравнении показателей ИМТ как у мальчиков, так и у девочек Казахстана, рассчитанных по классическим формулам, со стандартами ВОЗ, достоверных различий не выявлено. Однако окружность головы у 3-летних мальчиков и 3-4-летних девочек превышают идентичные показатели по ВОЗ, $p < 0.05$, (таблицы 4,5). Данный факт, по всей вероятности, связан с природно-климатическими, этническими и социальными-бытовыми особенностями проживания детей, что еще раз указывает на необходимость разработки региональных нормативов, т.к.

стандарты ВОЗ являются ориентиром. Многочисленные исследования свидетельствуют, что показатели физического развития детей дошкольного и школьного возрастов отличаются в пределах даже одной страны [14]. Современное исследование физического развития, проведенное в 5 регионах России показало статически значимое различие по длине и массе детей школьного возраста [15].

В ходе исследования проведен ретроспективный анализ антропометрических параметров современных детей 3-6 лет с данными детей 1968 г., 1974 г., 1986 г., 2000 г. В результате анализа выявлено, что на протяжении периода времени с 1968 по 2019 гг. у дошкольников наблюдалось постепенное нарастание соматометрических показателей в большинстве возрастных групп, т.е. отмечались процессы акселерации. Результаты анализа отражены в таблице 6 и рис. 2-7.

Таблица 6. Динамика физического развития детей дошкольного возраста за последние 50 лет

Пол	Возраст	Годы				
		1968	1974	1986	2000	2019
Длина тела (см)						
Мальчики	3 года	89.7	91.7	95.3	97.0	98.8
	4 года	99.8	100.3	104.3	103.5	106.2
	5 лет	106.0	105.7	109.5	109.8	112.0
	6 лет	112.6	111.3	116.1	115.3	116.9
Девочки	3 года	89.0	91.4	93.6	95.0	97.8
	4 года	99.3	98.2	102.3	101.7	104.7
	5 лет	105.0	104.4	109.1	108.7	111.0
	6 лет	112.0	110.7	115.9	115.5	116.7
Масса тела (кг)						
Мальчики	3 года	13.6	14.2	14.7	14.6	15.1
	4 года	16.1	16.1	16.8	16.1	17.5
	5 лет	18.0	17.8	18.6	17.9	19.3
	6 лет	19.7	20.0	20.9	20.0	21.4
Девочки	3 года	13.8	14.2	14.0	14.2	14.6
	4 года	15.6	15.6	16.1	15.5	16.8
	5 лет	17.5	17.4	18.4	17.6	18.6
	6 лет	19.4	19.4	20.6	19.2	21.1
Окружность грудной клетки (см)						
Мальчики	3 года	52.0	53.7	53.0	53.8	53.1
	4 года	54.1	56.1	55.1	54.2	54.6
	5 лет	56.3	57.7	57.2	55.7	55.7
	6 лет	57.6	59.3	59.1	57.2	56.6
Девочки	3 года	51.4	52.4	51.7	52.0	52.4
	4 года	53.0	54.0	53.7	52.4	53.3
	5 лет	54.5	55.2	55.7	54.8	54.7
	6 лет	56.1	57.3	57.9	56.8	56.7



Рис. 2. Динамика показателей массы тела у мальчиков дошкольного возраста

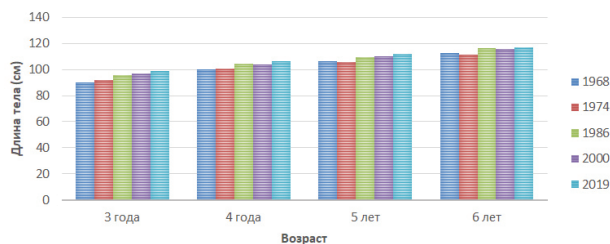


Рис. 3. Динамика показателей длины тела у мальчиков дошкольного возраста



Рис. 4. Динамика показателей массы тела у девочек дошкольного возраста



Рис. 5. Динамика показателей длины тела у девочек дошкольного возраста

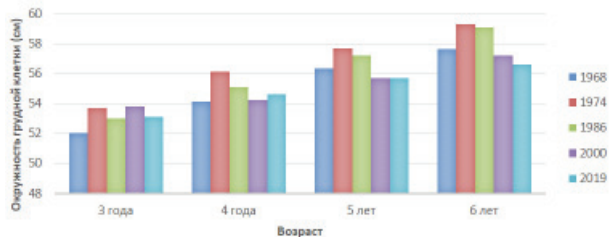


Рис. 6. Динамика показателей окружности грудной клетки у мальчиков дошкольного возраста

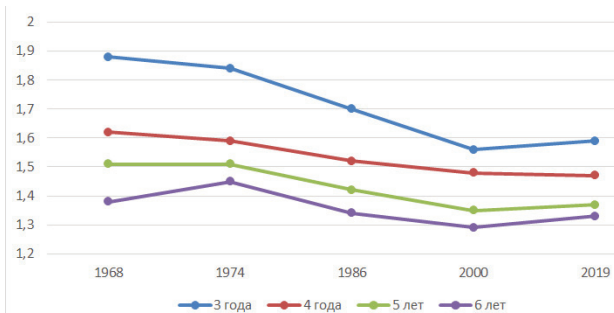


Рис. 8. Динамика индекса Рорера у мальчиков дошкольного возраста

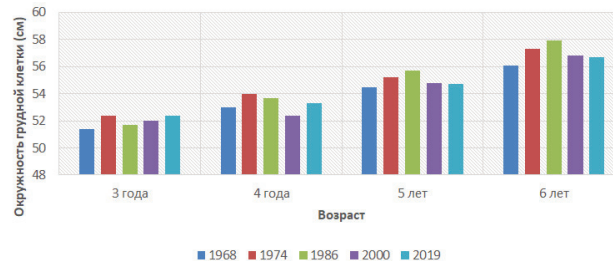


Рис. 7. Динамика показателей окружности грудной клетки у девочек дошкольного возраста

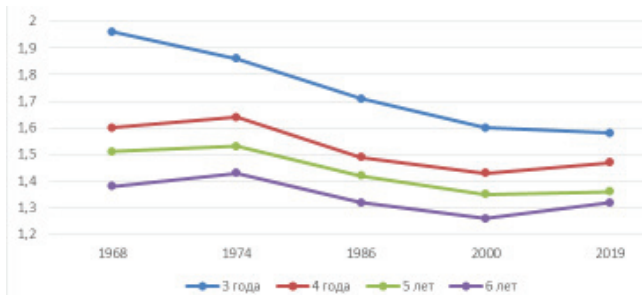


Рис. 9. Динамика индекса Рорера у девочек дошкольного возраста

Таблица 7. Индекс Рорера в разные годы у детей дошкольного возраста

Пол	Возраст	Годы				
		1968	1974	1986	2000	2019
Мальчики	3 года	1.88	1.84	1.70	1.56	1.59
	4 года	1.62	1.59	1.52	1.48	1.47
	5 лет	1.51	1.51	1.42	1.35	1.37
	6 лет	1.38	1.45	1.34	1.29	1.33
Девочки	3 года	1.96	1.86	1.71	1.60	1.58
	4 года	1.60	1.64	1.49	1.43	1.47
	5 лет	1.51	1.53	1.42	1.35	1.36
	6 лет	1.38	1.43	1.32	1.26	1.32

Сравнительный анализ антропометрии детей за последние 50 лет показал достоверное увеличение показателя длины тела в группах детей 3-5 лет как среди мальчиков, так и девочек за исключением 6-летнего возраста, $p > 0,05$ (таблица 6).

В отношении массы тела как у мальчиков, так и у девочек, достоверных различий ни в одной из возрастных групп не выявлено, хотя наблюдалась положительная тенденция показателей (таблица 6).

Сравнительный анализ физического развития детей-дошкольников за последние 50 лет показал достоверное увеличение длины тела без значимого увеличения массы тела и окружности грудной клетки современных детей, что указывает на продолжающийся процесс акселерации с тенденцией к астенизации.

Таким образом, основные тенденции в физическом развитии детей-дошкольников на современном этапе соответствуют таковым во многих странах мира. Следует отметить, что для оценки физического развития и типа телосложения

ребенка используются различные антропометрические индексы (коэффициенты). Среди них одним из наиболее часто используемых индексов массо-ростового соотношения является индекс Рорера, который использован нами для оценки весо-ростовых соотношений у детей в разные сроки наблюдения (рис. 8,9, таблица 7).

Таблица 7 и рис. 8,9 показали, что отмечается постепенное снижение индекса Рорера с каждым десятилетием до 2000 г., затем повышение к 2019 г., за исключением 4-летних мальчиков и 3-летних девочек, что свидетельствует о процессе акселерации у современных детей с тенденцией к астенизации.

Выводы. 1. Динамика увеличения основных параметров соматометрии у детей 3-6 лет имела половые особенности. Длина тела мальчиков 4 лет достоверно преобладала над таковой девочек ($p < 0.05$). Масса тела девочек 3-5 лет достоверно ниже, чем у мальчиков, за исключением 6-летнего возраста ($p < 0.05$). Показатель окружности го-

ловы преобладал у мальчиков только в 5 лет ($p < 0.05$), тогда как размеры окружности груди достоверно преобладали в возрасте 3-5 лет в сравнении с девочками ($p < 0.05$).

2. Сравнение показателей длины тела мальчиков дошкольного возраста со стандартами ВОЗ каких-либо различий не выявило, тогда как девочки 3-5 лет имели достоверно более низкие показатели ($p < 0.05$). Масса тела детей РК находилась в пределах стандартов ВОЗ. Показателей окружности головы также имели статистическое подтверждение с преобладанием показателей у мальчиков 3 лет и у девочек 3-4 лет ($p < 0.05$). Данный факт, по всей вероятности, связан с особенностями региона, включая климатогеографические, этнические и социально-бытовые факторы. Выявленные различия в показателях антропометрии детей Казахстана диктуют необходимость разработки региональных нормативов.

3. Сравнительный анализ физического развития детей в возрасте 3-6 лет с массо-ростовыми показателями дошкольников исследований 1968, 1972, 1986, 2000 гг., проведенных в Казахстане, показал достоверное увеличение длины тела, без значимого увеличения массы тела современных детей, что указывает на продолжающийся процесс акселерации с тенденцией к астенизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе // Рос. педиатр. журн. 2005; № 3; 4-8.
2. Козлов А.И., Вербушская Г.Г., Лисицын Д.В. Долговременные изменения антропометрических показателей детей в некоторых этнических группах РФ / Педиатрия им Г.Н. Сперанского 2009; 87(3): 63-67.
3. Urs Eiholzer, Chris Fritz. Contemporary height, weight and body mass index references for children aged 0 to adulthood in Switzerland compared to the Prader reference, WHO and neighbouring countries// Annals of Human Biology. October 31-2019; 46(6): 437-447.
4. Жданова О.А. Сравнительная характеристика показателей физического развития детей Воронежской области в 1997-1999 и 2011-2014 гг. // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(1):87-93.
5. Назарова Е.В. Динамика показателей длины и массы тела детей дошкольного возраста г.Нижний Новгород (1971-2012гг.). // Педиатрия. Журнал имени Г.Н.Сперанского 2014; 9(1): 128-132.
6. Vaman Khadilkar, Anuradha Khadilkar. Height Velocity Percentiles in Indian Children Aged 5-17 Years. //Indian Pediatrics 2019;56:23-28.
7. Федотова Т.К., Горбачева А.К. Секулярная динамика показателей длины и массы тела детей России от рождения до 17 лет. // Археология, этнография и антропология Евразии 2019; 47(3):145-157.
8. Васильева А.А., Гребенникова В.В., Зудилова С.А. и др. Антропометрическая характеристика детей-тувинцев дошкольного возраста// Актуальные вопросы морфологии: матер, науч. конф. Красноярск: 2005; 24-26.
9. Ставицкая А.Б., Арон Д.И. Методика исследования физического развития детей и подростков. //Москва: Медгиз; 1959:74.
10. Исаев Г.П. Сборник материалов по физическому развитию детей и подростков г. Алма-Аты: метод. Пособие для медработников детских учреждений // сост. Исаев Г.П., Алма-Ата: 1968; 172.
11. Ильичева Н.Ф. Стандарты физического развития детей дошкольного возраста г. Алма-Аты // сост. Ильичева Н.Ф. Алма-Ата 1974; 20.
12. Асатурова Е.В. Зависимость некоторых показателей гемодинамики от уровня физического развития детей дошкольников.// Диссерт. канд. мед. наук, Алма-Ата: 1989; 129.
13. Утельбаева С.А. Сравнительное изучение основных эхокардиографических и антропометрических показателей у детей дошкольного возраста. //Диссерт. канд. мед. наук. Алматы: 2002; 104.
14. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков // Современные проблемы науки и образования 2018; 3.
15. Салдан И.П., Филиппова С.П., Жукова О.В. и др. Современные тенденции в изменениях показателей физического развития детей и подростков. // Бюллетень медицинской науки 2019; 1: 14-20.

SUMMARY

ASSESSMENT OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN AND RETROSPECTIVE ANALYSIS OVER THE LAST 50 YEARS

^{1,2}Aldibekova G., ¹Abdrakhmanova S.,¹Lim L.,
³Panaviene V.,¹Starosvetova E.

¹Non-profit Joint Stock Company «Astana Medical University», Nur-Sultan; ²Corporate funddation University Medical Center «National Research Center for Maternal and Child health», Nur-Sultan, Kazakhstan; ³Vilnius University, Faculty of Medicine, Lithuania

Purpose - study of the physical development of preschool children, taking into account gender characteristics and comparison with identical data from the study of 1968, 1972, 1986, 2000s.

Object of the research: 968 children aged 3-6 years, living in the central, southern and northern regions of the country, who underwent an anthropometric study using standard instruments. Also, the results were compared with the research data from 1968, 1972, 1986, 2000s.

The body weight of boys 3-5 years old significantly exceeded that of girls ($p < 0.05$). A significant difference in body length is obvious only at the age of 4 ($p < 0.05$). The lengths of the arms and legs did not differ in both sexes, except for the length of the arms in 5-year-old boys with a significant predominance ($p < 0.05$). On average, boys of the studied ages had higher body length indicators than girls ($p > 0.05$). When conducting a comparative analysis of the body length and body weight of children in Kazakhstan with the WHO standards, there were no significant differences. At the same time, the head circumference of 3-year-old boys and 3-4-year-old girls exceeds the identical indicators according to WHO ($p < 0.05$). This fact is possibly related to the climatic, ethnic and social-everyday characteristics of the children. The latter, once again indicates the need to develop regional standards, since WHO standards are likely to be a guideline. A comparative analysis of the basic indicators of the physical development of children over the period from 1968 to 2019 demonstrates a gradual increase in somatometric indicators in most age groups.

The physical development of preschool children in the Republic of Kazakhstan at the present stage is quite harmonious.

A retrospective analysis of the physical development of children aged 3-6 years over the past 50 years has shown a significant increase in body length, without a significant increase in body weight in modern children, which indicates the ongoing process of acceleration with a tendency to asthenization.

Keywords: children, preschool age, physical development, Republic of Kazakhstan.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН И РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ

^{1,2}Алдибекова Г.И., ¹Абдрахманова С.Т., ¹Лим Л.В.,
³Панавиене В., ¹Старосветова Е.Н.

¹Некоммерческое акционерное общество «Медицинский Университет Астана», Нур-Султан; ²Корпоративный фонд University Medical Center «Национальный научный центр материнства и детства», Нур-Султан, Казахстан; ³Вильнюсский университет, факультет медицины, Литва

Цель исследования - определить физическое развитие детей дошкольного возраста с учетом гендерных особенностей в сравнении с идентичными данными 1968, 1972, 1986, 2000 гг.

Наблюдались 968 детей в возрасте 3-6 лет, проживающие в центральном, южном и северном регионах Казахстана, которым проведено антропометрическое исследование с использованием стандартного инструментария. Полученные результаты проанализированы в сопоставлении с данными 1968, 1972, 1986, 2000 гг.

Согласно полученным данным, масса тела мальчиков 3-5 лет достоверно превышала таковую у девочек ($p < 0,05$). По росту достоверная разница выявлена только в 4-летнем возрасте ($p < 0,05$). Гендерных отличий по длине рук и ног не отмечалось, за исключением длины рук у мальчиков 5-летнего возраста с достоверным преобладанием ($p < 0,05$). Мальчики 3-5 лет имели более высокий рост, чем девочки ($p > 0,05$). Сравнительный анализ длины тела и массы тела детей Казахстана со стандартами ВОЗ достоверных различий не выявил. Показатели окружности головы у 3-летних мальчиков и 3-4-летних девочек превышают идентичные показатели по данным ВОЗ ($p < 0,05$). Сравнительный анализ базовых показателей физического развития детей с 1968 по 2019 гг. демонстрирует постепенное нарастание соматометрических показателей в большинстве возрастных групп.

Физическое развитие детей дошкольного возраста в республике Казахстан на современном этапе проходит достаточно гармонично. Ретроспективный анализ физического развития детей в возрасте 3-6 лет за последние 50 лет показал достоверное увеличение длины тела, без

значимого увеличения массы тела современных детей, что указывает на продолжающийся процесс акселерации с тенденцией к астенизации.

რეზიუმე

სკოლამდელი ასაკის ბავშვების ფიზიკური განვითარების შეფასება ყაზახეთის რესპუბლიკაში და ბოლო 50 წლის რეტროსპექტიული ანალიზი

^{1,2}გ.ალდიბეკოვა, ¹ს.აბდრახმანოვა, ¹ლ.ლიმი, ³ვ.პანავიენე, ¹ე.სტაროსვეტოვა

¹ასტანას სამედიცინო უნივერსიტეტი, ნურ-სულტანი; ²კორპორაციული ფონდი University Medical Center “დედათა და ბავშვთა ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი”, ნურ-სულტანი, ყაზახეთი; ³ვილნიუსის უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, ლიტვა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა სკოლამდელი ასაკის ბავშვების ფიზიკური განვითარების შეფასება გენდერული თავისებურებების გათვალისწინებით, 1968, 1972, 1986 და 2000 წლების იდენტურ მონაცემებთან შედარებით. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ყაზახეთის ცენტრალურ, სამხრეთ და ჩრდილოეთ რეგიონებში მცხოვრები 3-6 წლის ასაკის 968 ბავშვი, რომელთაც ჩაუტარდათ ანთროპომეტრიული კვლევა სტანდარტული ინსტრუმენტარის გამოყენებით. მიღებული შედეგები გაანალიზდა 1968, 1972, 1986 და 2000 წლების მონაცემებთან შედარებით. მიღებული მონაცემების მიხედვით, 3-5 წლის ასაკის ბიჭების სხეულის მასა სარწმუნოდ აღემატება გოგონების ამ მაჩვენებლს ($p < 0,05$). სიმაღლის მიხედვით სარწმუნო განსხვავება გამოვლინდა მხოლოდ 4 წლის ასაკში ($p < 0,05$). ხელების და ფეხების სიგრძეში გენდერული განსხვავება არ აღინიშნა, გარდა 5 წლის ასაკის ბიჭების ხელების სიგრძის სარწმუნო სიჭარბისა ($p < 0,05$). 3-5 წლის ასაკის ბიჭების სიმაღლე მეტი იყო, ვიდრე გოგონების ($p < 0,05$). ყაზახეთში მცხოვრები ბავშვების სიმაღლის და სხეულის მასის შედარებით ანალიზმა ჯანმო-ს სტანდარტების მიხედვით სარწმუნო განსხვავება არ გამოავლინა. 3 წლის ასაკის ბიჭების და 3-4 წლის ასაკის გოგონების თავის გარშემოწერილობა აღემატება იდენტურ მაჩვენებლებს ჯანმო-ს მიხედვით ($p < 0,05$). ბავშვების ფიზიკური განვითარების ბაზისური მაჩვენებლების შედარებით ანალიზით 1968-2019 წლებში გამოვლინდა სომატომეტრიული მაჩვენებლების თანდათანობითი მატება ასაკობრივი ჯგუფების უმეტესობაში. ყაზახეთის რესპუბლიკაში სკოლამდელი ასაკის ბავშვების ფიზიკური განვითარება თანამედროვე ეტაპზე მიმდინარეობს საკმაოდ ჰარმონიულად. 3-6 წლის ასაკის ბავშვების ფიზიკური განვითარების რეტროსპექტიული ანალიზით ბოლო 50 წლის განმავლობაში გამოვლინდა სხეულის სიგრძის სარწმუნო მატება, სხეულის მასის მნიშვნელოვანი მატების გარეშე, რაც მიუთითებს აქსელერაციის პროცესის გაგრძელებაზე ასოენიზაციის ტენდენციით.

МЕНТАЛЬНОЕ И РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Лаборатория «Мрчевели»;
Центр психического здоровья и превенции наркомании; Тбилиси, Грузия*

В настоящее время в детской неврологии значительно расширилось количество исследований по вопросам действия токсических факторов антропогенной природы на клиническую картину и развитие неврологических нарушений у детей и подростков. Сложность этиологии и патогенеза болезней нервной системы растущего организма, множество взаимосвязанных звеньев, участвующих в патологических процессах, создали необходимость применения не только клинических, но и параклинических показателей в диагностике и лечении. Присутствию тяжелых металлов в организме детей и подростков в настоящее время отводится ведущая роль при выборе лечебно-реабилитационных процедур и оценке физического состояния ребёнка, формы, степени и тяжести заболевания. Этому способствует также широко проводимые экологические исследования содержания в окружающей среде (почва, питьевая вода, атмосферный воздух) тяжёлых металлов, воздействию которых всегда сопутствуют нервно-психические заболевания [5-8,10].

В настоящее время можно судить о «молчаливой пандемии» токсического воздействия экологических факторов и, в первую очередь, тяжёлых металлов на развитие нервной системы детей и подростков.

Согласно существующим данным, экологическое состояние городов и регионов Грузии достаточно разнообразно. Уровень тяжёлых металлов в почве, питьевой воде и воздушном пространстве в большинстве случаев не превышает допустимых нормативов предельно допустимой концентрации (ПДК). Однако, степень воздействия тяжёлых металлов на организм детей и подростков связана не только с их уровнем в окружающей среде, но и с длительностью экспозиции и их комбинацией с микроэлементами, нутритивными характеристиками и индивидуальным пищевым рационом детей. Указанное является дифференцирующей основой мониторинга окружающей среды и позволяет выявить факторы риска, причинно-следственной связи между уровнем загрязнённости региона и неврологическим состоянием детского организма и местом его проживания [2,8,12].

У 41% детей республики Грузия уровень свинца (Pb) в крови достигает 5,0 мкг/дл, у одной четверти детей его содержание колеблется в пределах 5,0-10,0 мкг/дл, а у 16% детей - выше 10,0 мкг/дл. Существует зависимость между концентрацией Pb в воздухе и его содержанием в крови и моче, которая коррелирует с адсорбционными возможностями незрелого организма детей. Ксенобиотики (Hg, Pb) включены в списки приоритетных загрязнителей окружающей среды (почва, вода, воздушная атмосфера, продукты питания). Концентрация Pb в почве на глубине 5,0 см принимается во внимание при оценке риска отравления свинцом. Увеличение содержания Pb в почве на каждые 100 мг/кг вызывает его рост в крови детей до 3-летнего возраста на 0,5-1,6 мкг/дл. Несмотря на доминирующее представление о «безопасности» уровня свинца в крови в пределах 5,0 мкг/дл, содержание ксенобиотиков (Hg, Pb) в крови детей всех возрастных категорий абсолютно недопустимо [1,8,10].

С одной стороны, это связано с тем, что у детей часто встречается запаздывание анатомического и функционального созревания важнейших структур головного мозга (миелинизация), с другой стороны – незрелые структуры как и функции исключительно восприимчивы к токсическому воздействию внешних факторов, в основном, тяжёлых металлов, поэтому вызванные ими патологические признаки встречаются намного чаще, чем у сформировавшегося организма взрослых.

Расстройства как физического, так и ментального развития и поведения в разной степени отмечаются у каждого четвертого ребёнка в Европе. Дефицит внимания и гиперактивности, оппозиционные расстройства различного уровня, расстройства аутистического спектра, тревожные и расстройства обучения значительно увеличились среди детей всех возрастных групп. По данным ВОЗ, средний показатель ментальных нарушений у детей младших возрастных групп увеличился более чем в 4 раза и в 2000 г. достиг 127,8. Согласно докладу Комитета экспертов ВОЗ, среди других ментальных сдвигов преобладают нарушения вербального развития [3,5,9,14,18].

Задержка ментального и речевого развития, формирования специальных процессов сознательного отражения действительности являются достаточно распространённым явлением в детской неврологии и рассматриваются в свете взаимодействия различных факторов, которые формируются на самых ранних этапах становления сознательных процессов. Они детерминированы факторами эндогенно-биологического и экзогенно-социального характера. Несмотря на то, что дети начинают понимать ментальные состояния в довербальном периоде, согласно современным представлениям, дефицит ментализации принято связывать, в первую очередь, с речевыми расстройствами, однако, единого мнения о лежащих в основе этого процесса механизмах по сей день не существует [4,10,25].

В этом аспекте нарушения развития «модели психического» формирования ментальных состояний становится кардинальной проблемой детской неврологии. Однако, несмотря на указанные тревожные обстоятельства, систематические исследования ментальных нарушений у ребёнка, вступающего в жизнь через критические возрастные периоды, в основном проводились без учёта антропогенного загрязнения окружающей ребёнка среды, возможного участия тяжёлых металлов в нарушениях неврологических функций ещё несформировавшейся центральной нервной системы детей.

На территории Грузии вопросы прямой или опосредованной связи между степенью антропогенного загрязнения окружающей среды и неврологическим статусом детского населения изучены недостаточно. Клинический мониторинг структуры неврологической патологии с экологическим неблагополучием окружающей среды (регионы и города) остаётся актуальной проблемой детской неврологии и предпосылкой выявления факторов риска [3,5].

Целью исследования явилось у детей, проживающих в городах Тбилиси, Батуми и Кутаиси, ранжировать характер ментального и речевого развития с уровнем ксенобиотика (Pb) в крови, поступление которого в организм детей, в основном, связано с факторами нутритивного характера.

Материал и методы. Согласно данным Государственного центра контроля заболеваемости и общественного здоровья за 2018 г., указанные города входят в регионы, в которых проживают дети с уровнем Pb в крови $\geq 5,0$ мкг/дл (30%) и $\geq 10,0$ мкг/дл (7,0%) по отношению к количеству исследований [1,3].

На базе Педиатрической академической клиники им. Г. Жвания ТГМУ подобран контингент за период с 2019-2021 гг. из практически здоровых 126 детей в возрасте 5 и 7 лет, обратившихся в клинику по поводу острой респираторной вирусной инфекции, диспансеризации, тяжелой травмы. Целевая группа исследований состояла из 94 детей и подростков (выборочный подбор), поступивших в клинику из указанных городов. Согласно проведенным предварительным анализам, у 94 детей в крови обнаружен свинец и, с учетом его уровня, обследуемые были разделены на две подгруппы. В I подгруппу включены дети, у которых уровень Pb в крови не превышал 5,0-6,0 мкг/дл (n=54). Она названа группой с условно низким уровнем антропогенной интоксикации. II подгруппа (n=40) состояла из детей с уровнем ксенобиотика в пределах 10,0 мкг/дл и названа группой с условно высоким уровнем антропогенной интоксикации. Дети контрольной группы (n=32) не отличались по возрастным параметрам от целевых подгрупп и не имели в крови ксенобиотика. Определение уровня ксенобиотика и эссенциальных микроэлементов проведено методами атомной адсорбционной и плазменной масс-спектрометрии [17].

В процессе отбора контингента обязательно учитывалось сходство внутрисемейных психо-социальных характеристик, а также условий жизни и воспитания детей, которые являются ведущими факторами своевременного перехода вербального субстрата от наглядно-образного к понятийному восприятию, так как ребёнок не «приспосабливается», а «приобретает» речь вместе с множеством других внутрисемейных компонентов, способствующих развитию активной взаимосвязи с окружающим миром [23]. Такая «совместная» взаимосвязь носит чётко выраженный стадийно-возрастной характер, поэтому дети целевой и контрольной групп тестировались согласно критическим (кризисным) периодам развития. Целевая значимость тестирования детям не объяснялась, что обеспечивало валидность (face validi) полученных данных.

Таблица 1. Усреднённые данные ментального развития детей в возрасте 65,5 месяцев

Уровень развития	Дети I целевой подгруппы n=30		Дети II целевой подгруппы n=24		Группа контроля n=13	
	Сред. значение	Степень отклонения	Сред. Значения	Степень отклонения	Сред. Значения	Степень отклонения
Вербальный IQ	110,8	8,6	112,4	8,7	113,4	8,7
Невербальный IQ	115,4	9,8	116,2	9,8	116,8	9,9
Общий IQ	116,9	8,2	116,8	8,4	116,9	8,4

I целевая подгруппа – дети с уровнем Pb в крови $\geq 5,0$ мкг/дл;

II целевая подгруппа - дети с уровнем Pb в крови $\geq 10,0$ мкг/дл; группа контроля – дети, не содержащие Pb в крови

Согласно поставленной задаче, ментальное состояние (МС) и нейропсихологическое развитие детей с содержанием свинца в крови $\geq 5,0$ мкг/дл (I целевая подгруппа) и содержанием свинца в крови $\geq 10,0$ мкг/дл (II целевая подгруппа) исследованы поэтапно. Интеллектуальное развитие детей целевых подгрупп оценивалось согласно блокам вербальных 6 субтестов и невербальных 5 субтестов возрастных субтестов Векслера для детей дошкольного и младшего школьного возраста (WPPSI-R и WAIS-R). Нейропсихологическое тестирование когнитивной, моторной и перцептивной сфер осуществляли используя батарею шкал Лурия-Кристенсена (версия Лурия - для детей дошкольного возраста и Лурия-DNI - для детей от 7 до 12 лет). Батарея позволяет определить уровни инпрессивного и экспрессивного речевого субстрата, моторной (практической), тактильной и зрительной функций, а также письмо, чтение, счёт и память. Визуально-моторные и визуально-пространственные возможности исследованных детей определяли согласно WBAVMA [4,22-24].

На основе репрезентативной выборки исследованы только типично развивающиеся дети 2 кризисных (критических) возрастных периодов. Количество детей кризисного возрастного периода от 5 до 7 лет - 54. Из них I целевая подгруппа состояла из 30 детей, II целевая подгруппа - из 24. Для обеих целевых подгрупп за средний возрастной период принято 65,5 месяцев. Количество детей кризисного возрастного периода от 84 месяцев до 95 месяцев составило 40. Из них I целевая подгруппа состояла из 22 детей, II целевая подгруппа - из 18. Для обеих целевых подгрупп за средний возрастной период принято 89,5 месяцев. Контрольная группа состояла из 32 детей соответствующих кризисных возрастов.

При интерпретации полученных данных обязательно учитывали внутригрупповые возрастные различия и соответствующую этим различиям конгруэнтность, уровни которой оценивали по 4-балльной системе, согласно полученным при беседе с родителями сведениям. Интервью с родителями было обязательным, т.к. дает представление об уровне социально-эмоциональной сферы внутрисемейных отношений, в которых растут дети [15,25].

Обработка и анализ полученных результатов проведены согласно компьютерной программе SPSS версия 25.0.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 приведены усреднённые данные интеллектуального развития исследуемых детей в возрасте 65,5 месяцев. Согласно полученным данным, средний невербальный уровень развития детей I и II целевых подгрупп практически одинаков, не отличается от данных групп контроля (P>0,05) и полностью соответствует возрастным нормам. Средние вер-

Таблица 2. Усреднённые данные ментального развития детей в возрасте 89,5 месяцев

Уровень развития	Дети I целевой подгруппы n=22		Дети II целевой подгруппы n=18		Группа контроля n=17	
	Сред. значение	Степень отклонения	Сред. Значения	Степень отклонения	Сред. Значения	Степень отклонения
Вербальный IQ	111,1	9,8	111,4	9,9	111,1	9,8
Невербальный IQ	111,8	11,4	111,8	11,3	111,2	11,2
Общий IQ	111,9	10,2	111,9	10,3	111,5	10,1

I целевая подгруппа – дети с уровнем Pb в крови $\geq 5,0$ мкг/длж;

II целевая подгруппа - дети с уровнем Pb в крови $\geq 10,0$ мкг/дл; Группа контроля – не содержащие Pb в крови дети

бальные уровни развития детей II целевой подгруппы и группы контроля также практически одинаковы ($P>0,05$), полностью соответствуют возрастным нормативам, однако, достоверно выше среднего вербального уровня развития I целевой подгруппы ($P<0,05$). Выявленное различие, по всей вероятности, связано с тем, что визуальное представление действий, охват зрительной информации в сравнении с освоением вербальной, словесной информации, у детей I целевой подгруппы оказались затруднены, оставаясь в пределах возрастных норм.

Субтесты: сходство, последовательность картинки, построение кубиков положительно коррелировали с ориентацией восприятия на целостный объект. Целостное восприятие фигур детьми I и II целевых подгрупп было практически одинаковым и не отличалось от данных контроля. Выделения отдельных фрагментов из одного целого и соответствующей ориентации на выделенный фрагмент в большинстве случаев не отмечалось. Только у 4,0% детей I целевой подгруппы были определённые затруднения свести раздельные фрагменты в единое целое на основании контекста. Однако, через короткое время (почти моментально) затруднения полностью снимались и дети правильно выполняли поставленную задачу. У детей II целевой подгруппы также, как и у детей группы контроля, вербальный субтест «Сходство», оценивающий процесс сравнения предметов (видение существенных и несущественных признаков), оказался значительно лучше выраженным ($P<0,05$) в сравнении с детьми I целевой подгруппы.

Согласно вербальным и невербальным возрастным субтестам Векслера и нейропсихологическому тестированию Лурия-Кристенсена, особое внимание уделено речевому развитию детей I и II целевых подгрупп, а также способности понимать ментальные состояния, их соответствие возрастным нормативам [16]. Положительная корреляция особенно выражена у детей II целевой подгруппы, в которой вербальные задания по выделению существенных признаков, а также геометрическое сравнение величины предметов и их формы, решались быстрее и более «уверенно» в сравнении с I целевой подгруппой. Возрастные нормативы обеих целевых подгрупп соответствовали принятым возрастным величинам. Ориентация восприятия детали и объекта в целом ни в одной из исследованных групп не отмечалась. Соответствующая возрастным нормам стратегия восприятия и способность использовать универсальный обобщенный алгоритм решения конкретной задачи, способствовали у детей всех трёх исследованных групп не только понимать ограниченное количество (связанных с намерениями) состояний, но и ментальные состояния, как специфический класс явлений, принципиально отличающихся от явлений физических [19].

Согласно полученным данным, у детей I и II целевых подгрупп начало доминирования «системы Я» протекало одинаково ($P>0,05$) и практически не отличалось от данных контроля. Противоречивость социальных коммуникаций, отношение к окружающему у всех исследованных детей соответствовали уровню возрастного развития, которое оценивалось согласно базовому характеру активности (внешняя, внутренняя) каждого ребенка. «Полевое поведение», диспропорция между «стимулами» окружающей среды и несформировавшимися двигательными возможностями также были практически одинаковыми ($P>0,05$) и соответствовали возрастным нормам. При оценке указанных показателей всегда принимали во внимание сомато-неврологическое состояние детей в конкретный момент исследования. Предметно-манипуляционная деятельность, степень её доминирования над предметно-реактивной деятельностью в контрольной группе были более отчетливо выражены ($P<0,05$) в сравнении с I целевой подгруппой и практически не отличались от II целевой подгруппы ($P>0,05$).

Анализ визуально-моторных возможностей детей (WBAVMA) показал, что определение предметного сходства (скрытые свойства, реальная и замаскированная сущность), выполнение моторных заданий, тонкие моторные движения, также как и целевая направленность волевых движений ещё несформировавшейся схемы потенциального поведения, узнаваемость предметов (фигуры), их сходство и различие у детей II целевой подгруппы практически не отличались от данных контроля ($P>0,05$) и были выше показателей I целевой подгруппы ($P<0,01$).

Геометрическая оценка фигур, визуальный анализ и синтез существенности признаков (перенос в общее целое) у испытуемых обеих целевых подгрупп были одинаковыми ($P>0,05$), динамический праксис соответствовал возрастным нормативам и не отличался от группы контроля ($P>0,05$). При выполнении моторных программ дети I целевой подгруппы часто (40%) допускали ошибки, которые в дальнейшем быстро исправляли.

Целевая направленность реципрокной координации рук у II целевой подгруппы и контрольной были более сформированы в сравнении с I целевой подгруппой, которая постоянно отставала при субтестировании тонких моторных возможностей правой и левой рук.

Зрительный и слуховой гнозисы, копирование ритма были одинаковыми у всех испытуемых и соответствовали возрастным нормам.

Дети обеих целевых подгрупп после третьего повторения фиксировали от 8 до 9 слов, что практически не отличалось от данных контрольной группы ($P>0,05$) и считается достаточно успешным уровнем для дошкольного возраста. У детей I целевой подгруппы наблюдались забывчивость, из-

нуренность внимания, нарастающая с каждым повторением зафиксированных слов.

В таблице 2 приведены усреднённые данные интеллектуального развития детей в возрасте 89,5 месяцев. Как показали соответствующие субтесты, вербальный уровень развития детей I целевой подгруппы принципиально не отличается от уровня детей II целевой подгруппы и группы контроля и полностью соответствует возрастным нормативам. Невербальный уровень развития детей обеих целевых подгрупп, согласно проведённому субтестированию, достоверно одинаков ($P>0,05$) и не отличается от группы контроля. Степень отклонения приведённых величин незначительна. Возрастные нормативы полностью соответствуют принятым возрастным величинам.

Нейропсихологическое тестирование и визуально-моторное и визуально-пространственное исследования по WBAVMA показывают, что у исследованных детей указанного возрастного периода созревание «собственного Я», собственная «внутренняя позиция», несмотря на то, что в этом возрастном периоде дети уже различаются по интеллектуальному, моральному и межперсональному уровням, были практически одинаковы ($P>0,05$) и соответствовали возрастным нормам [13]. Несмотря на то, что отношение к самому себе как к части окружающего мира в обеих целевых подгруппах и в контрольной группе были одинаковы ($P>0,05$), депривация социальных потребностей к приобретению системных знаний (школьная успеваемость) в контрольной группе оказалась значительно выше ($P<0,01$). Характерный для младшего школьного возраста, так называемый «скачок» ментально-речевого развития, согласно современным представлениям не связан с дошкольными знаниями, у детей контрольной группы и II целевой подгруппы, был намного выше ($P<0,05$) в сравнении с I целевой подгруппой. У исследованных детей обеих целевых подгрупп дефицит вербального запаса не наблюдался и соответствовал возрастным нормам. Дети легко включались в диалоги, хорошо поддерживали предложенную тематику; нарушений структуры фраз, взаимосвязанности слов при чтении в целевых подгруппах и группе контроля не обнаружено. Скандированная, обрывистая речь не фиксировалась.

Согласно проверенной семейной информации, только у детей контрольной группы в 35% случаев наблюдалось речевое оформление поступков, что согласно современным представлениям, является значимым показателем начала процесса сочетанного развития мыслительных способностей ребёнка с объёмом его вербального богатства. У детей II целевой подгруппы речь в 40% случаев сопровождалась артикуляциями, которые, по всей вероятности, использовались как средство наглядно-образного подтверждения решаемой задачи. Артикулирование часто формируется в младшем школьном возрасте как дополнительная структура подготовки к произношению фраз. Диссоциированных нарушений речи экспрессивного и импрессивного характеров, обеднение, ограничение разговорного запаса слов, аграмматизм, нарушения структуры фраз, литературные парафразы у детей обеих целевых подгрупп и у детей группы контроля не наблюдались.

У детей обеих целевых подгрупп, а также контрольной группы уровень самосознания и доминирования ментальных возможностей практически одинаков и соответствует возрастным нормативам ($P<0,01$). Однако, перестрой-

ка иерархической структуры, мотивирование регуляции сознательного поведения у детей I целевой подгруппы более ограничены в сравнении со II целевой подгруппой и группой контроля. Противоречивость, диспропорция социальных отношений (компенсация, имитация, оппозиция) никогда не превышали допустимого «потолка». Непосредственное фонографическое и вербальное запоминание соответствовали возрастным нормативам. Сужение рабочей памяти, объёма вербально-пространственного долгосрочного запоминания, восстановление вербального материала у детей целевых подгрупп и контрольной группы не обнаружено.

Понимание ментального состояния является фундаментальной формой самосознания ребёнка, в которой вербальные формы его ментальных возможностей осуществляются словесно-логическим путём, связанным с приобретёнными знаниями, речевым развитием и подсознательно накопленным речевым богатством [21].

Полученные данные показывают, что у детей I и II целевых подгрупп в возрасте 65,5 месяцев способность понимать ментальные состояния, лексико-грамматические показатели (словесный запас, значимость тематики) вербального развития не отличались от возможностей группы контроля и соответствовали возрастному нормативу. Каждый возрастной период во многом зависит от т.н. «созревания» ментальных возможностей, поведенческих характеристик ребёнка, которые строго индивидуальны и, в основном, формируются в дошкольном возрасте, однако проявляются значительно позже [11,25]. Сравнительный анализ с результатами старшей возрастной подгруппы (возраст 89,5 месяцев) на понимание ментальных состояний показал, что они не отличаются от группы контроля и соответствуют возрастным нормативам. Несмотря на то, что все задания дети указанных возрастных подгрупп выполняли согласно принятым возрастным нормативам, возрастная динамика понимания ложных убеждений II порядка обусловлена затруднениями в когнитивной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. მ. არაბიძე. ატმოსფერულ ჰაერში, წყალში და ნიადაგში ტყვიის შემცველობის მონიტორინგის შედეგები. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბილისი 2019.
2. მ. ხუნდაძე. ბავშვთა და მოზარდთა სომატოფორმული და სხვა ნევროტული აშლილობების კლინიკო-ფსიქოლოგიური თავისებურებანი დისერტაცია. თბილისი 2018:112.
3. ნ. გიუშვილი. ბავშვების ტყვიისადმი ექსპოზიციის და ჯანმრთელობაზე მავნე ზემოქმედების შემცირების მულტი სექტორული სამოქმედო გეგმა. ტყვიის მსოფლიო კვირეულისადმი მიძღვნილი სამეცნიერო კონფერენცია. თბილისი 2019.
4. ნ. ნანეიშვილი. არავერბალური ინტელექტის მახვევებისა და სოციალური ფუნქციონირების შორის ურთიერთკავშირი ბავშვთა და მოზარდთა ასაკში დაწვეული შიზოფრენიის დროს. დისერტაცია. 2021:105.
5. ნ. ცქიმიანური. ნეიროგანეოთარების დარღვევების კვლევა 2 წლამდე ასაკის პერინატალური რისკის მქონე ბავშვებში. დისერტაცია. 2019:117.
6. თ. ტაბატაძე. თმის ელემენტური სტატუსის გავლენა

ბავშვის ასაკოვან ზრდაზე და ქცევაზე. დისერტაცია. თბილისი 2016:103

7. Avkopashvili G., Avkopashvili M. et al. Eco Monitoring of Georgias Contamated Snil and Water with Heavy Metals.// Carpathian Journal of Earth and Environmental Sciences. 2017 V12, N2:595-604.

8. Bemmet A., Beyene M. et all. Micronutrient levels and nutritional status of school children living in Northwest Ethiopia // Nutrition Journal. 2012, 11:108.

9. Chochia A., Gogberashvili N. et all. Modern Issues of ksenobiotics influence on children and adults Health. // Georgian Medical News N10 (295)2019: 76-72

10. Doutsens A. et al. Descriptive and predictive validity of somatic review of quantitative research. //J. of psychosomatic research. 2013; 72:199-210

11. Faraone S.V. et. Al. (2015) Attention-deficit/hyperactivity disorder Nat. Rev. Dis. Primers: 10.1038/nrdp.2015.20

12. GillbergC., O'Brien G. Developmental disability and behavior. Cambridge University Press. London; 2000

13. Greed F.H. et al. The epidemiology of multiple somatic symptoms//J. of Psychosomatic Research. 2012; 72; 311-317

14. Gopnik A., Capps L., Meltzoff A. Early theories of mind; what the theory and tell us about autism// Oxford University Press. 2010. p. 50-72

15. Grefenstein G.S. Social and psychological methods and approaches to working with families raising children with mental disabilities// Center of assiatande to children left without parental care. Irkutsk. 2008:74-79

16. Heidelberg. MVZ, Labor. Dr. Limbach <https://www.labor.de> National center for Diseance Contral. Public Health. Georgia. (NCDC.PH).

17. Jincharadze N., Kazakhashvili and al. Health of children under 12 Months of age in Georgia.// Georg.Med.News. 01.Jun. 2018 (279):62-67

18. Meltzoff A.N. Elements of a developmental theory of imitation // Cambridge University Press. 2002. P. 19-42

19. Peremova D.S. The verbal components of the speech behavior of primary school-ago children with mental retardation.//2017,10 (53), 7.

20. Steiner H., Remsing L. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with opposition-defiant disorders. K. Am. Acad. Child and Adolescents. Psychiatry. 2007; 46(1); 126-141

21.Хунდაძე М., Мхеიძე Н.и др. Симптомы и причины соматоформного нарушения детского возраста//Груз. Мед. Новости. 2015 N9 (246): 59-65

22.Хунდაძე М., Гелაძე Н.и др. Закономерность причинитоогового соматоформного и другого неврозного нарушения детского и подросткового возраста.2016 N12 261): 46-51.

23. Агафонова И.Н. и др. Методики изучения интеллекта часть I, СПб. 2011, 68.

24. Асланян В.П. Диагностика соотношения вербального и невербального компонентов в умственном развитии младшего школьника. Авт. Дис. Канд. Псих. Наук. 1996

25. Дорощев С.А. Диагностика интеллекта детей младшего школьного возраста. Пензенский Государственный Университет. Пенза. 2017, : 47

26. Манелис Н.Г. Развитие представления о ментальных состояниях в онтогенезе. Школа здоровья. 2014. N4: 59-74.

SUMMARY

MENTAL AND SPEECH DEVELOPMENT IN CHILDREN LIVING IN ECOLOGICALLY UNFAVOURABLE REGIONS OF GEORGIA

Chochia A., Geladze N., Gogberashvili K., Khachapuridze N., Bakhtadze S., Kapanadze N.

Tbilisi State Medical University, Department of Paediatric Neurology; Laboratory "Mrcheveli"; Centre of psychic health and prevention of drug addiction; Tbilisi, Georgia

The ecological condition of different cities and regions in Georgia is variable. The level of anthropogenic contamination with xenobiotics in most of them significantly exceed the normal level. In almost 25% of children residing in Tbilisi, Batumi and Kutaisi the level of xenobiotics varies 5.0-10.0 mkg/dL, 16% of children have higher than 10.0 mkg/dL. We have studied the profile of mental and speech development in children living in abovementioned cities according to the level of Pb in blood. On the basis of representative selection we have studied the level of Pb in the range of 5.0 mkg/dL and 10.0 mkg/dL for two groups of children with normal development: 65.5 months-I study group) and 89.5 months (II-study group). Control group has no Pb in blood. The situation in family was also considered.

Intellectual development was assessed by Wexler verbal and nonverbal subtests, neuropsychological methods by Luria-Kristensen and visual-motor and visual-spatial evidence by WBAV-MA. According to results of children from group I living in ecologically unfavourable regions average evidence for mental and speech verbal awareness were within normal range and similar to controls. As for group II the difference from normal age range was not found. The development of awareness of false belief of second order for group-I was significantly delayed which could occur due to pitfalls in cognitive field. The redevelopment of structure of motivated behaviour in children from group-I was significantly restricted compared with group-II and controls.

Keywords: xenobiotics, cognitive abilities, children, ecologically unfavourable regions.

РЕЗЮМЕ

МЕНТАЛЬНОЕ И РЕЧЕВОЕ РАЗВИТИЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РЕГИОНАХ ГРУЗИИ

Чочия А.Т., Геладзе Н.М., Гогберашвили К.Я., Хачапуридзе Н.С., Бахтадзе С.З., Капанадзе Н.Б.

Тбилисский государственный медицинский университет; Лаборатория «Мрчевели»; Центр психического здоровья и превенции наркомании; Тбилиси, Грузия

Экологическое состояние городов и регионов Грузии разнообразно. Уровень антропогенного загрязнения ксенобiotиками большинства из них не превышает предельно допустимую концентрацию. У 41% детей, проживающих в Батуми, Тбилиси и Кутаиси, содержание свинца (Pb) в крови колеблется в пределах 5,0-10,0 мкг/дл, у 16% детей - выше 10,0 мкг/дл.

Проведено ранжирование характера ментального и речевого развития детей, проживающих в указанных городах, с наличием в крови Pb. На основе репрезентативной выборки исследованы нормально развивающиеся дети с уровнем Pb в крови 5,0 мкг/дл и 10,0 мкг/дл кризисных (критических) возрастов: 65,5 месяцев (I целевая группа) и 89,5 месяцев (II целевая группа). У детей контрольной группы (III) содержание Pb в крови не установлено. Учитывались сходство и конгруентность внутрисемейных психо-социальных характеристик.

Интеллектуальное развитие оценивалось согласно блокам вербального и невербального субтестов Векслера, нейропсихологического тестирования Лурия-Кристенсена и визуально-моторным и визуально-пространственным показателям WBAVMA. Согласно полученным дан-

ными, у проживающих в антропогенно неблагополучных регионах детей I целевой подгруппы усреднённые показатели способности понимать ментальные состояния и лексико-грамматический вербальный субстрат соответствуют возрастным нормативам и не отличаются от таких групп контроля.

Анализ показателей детей II целевой подгруппы не выявил различий от возрастных нормативов. Однако, динамика развития понимания ложных убеждений II порядка у детей I целевой подгруппы заметно отставала, что, по всей вероятности, обусловлено затруднениями в когнитивной сфере. Перестройка иерархической структуры, мотивирование сознательного поведения у детей I целевой подгруппы оказались более органичными в сравнении со II целевой подгруппой и группой контроля.

რეზიუმე

მენტალობის და მეტყველების განვითარება საქართველოს ეკოლოგიურად არახელსაყრელ რეგიონებში მცხოვრებ ბავშვებში

ა. ჩოჩია, ნ. გელაძე, ქ. გოგბერაშვილი, ნ. ხაჭაპურიძე, ს. ბახტაძე, ნ. კაპანაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა ნევროლოგიის დეპარტამენტი; ლაბორატორია «მრჩეველი»; ფსიქიკური ჯანმრთელობისა და ნარკომანიის პრევენციის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

საქართველოს ქალაქებისა და რეგიონების ეკოლოგიური მდგომარეობა საკმაოდ მრავალფეროვანია. ქსენობიოტიკებით ანთროპოგენული დაბინძურების დონის უმეტესობა არ აღემატება დასაშვებ მაქსიმალურ კონცენტრაციას. ბათუმში, თბილისში და ქუთაისში მცხოვრები ბავშვების ერთ მეოთხედში ტყვიის (Pb) დონე სისხლში შეესაბამება 5.0-10.0 მკგ/დლ, ხოლო ბავშვების 16%-ს - 10.0 მკგ/დლ-ზე მეტია.

ჩატარდა ამ ქალაქებში მცხოვრები ბავშვების მენტალობის და მეტყველების განვითარების ხასიათის რანჟირება და სისხლში Pb-ისა შემცველობის განსაზღვრა. წარმომადგენლობითი შერჩევის საფუძველზე შესწავლილია ნორმალურად განვითარებადი ბავშვები, რომელთაც სისხლში Pb-ს დონე შეადგენს 5,0 მკგ/დლ და 10,0 მკგ/დლ კრიზისულ ასაკში - 65,5 თვე (I სამიზნე ჯგუფი) და 89,5 თვე (II სამიზნე ჯგუფი). საკონტროლო ჯგუფის ბავშვების სისხლი Pb-ს არ შეიცავდა. მხედველობაში მიღებული იყო შიდა ოჯახური ფსიქო-სოციალური მახასიათებლების მსგავსება და შესაბამისობა. ინტელექტუალური განვითარება შეფასდა შესაბამისად ვერბალური ბლოკის და

ვექსლერის არავერბალური სუბტესტებით, ნიროფსიქოლოგიური ტესტირება ლურია-კრისტენსონის და ვიზუალურ-მოტორული და ვიზუალურ-სივრცითი მონაცემებით WBAVMA.

მიღებული მონაცემების მიხედვით, პირველი სამიზნე ჯგუფის ანთროპოგენურად არახელსაყრელ რეგიონებში მცხოვრები ბავშვების ფსიქიკური მდგომარეობის და ლექსიკურ-გრამატიკული ვერბალური სუბსტრატის გაგების უნარის საშუალო მაჩვენებლები შეესაბამება ასაკობრივ სტანდარტებს და არ განსხვავდება საკონტროლო ჯგუფისგან. II სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში მაჩვენებლების ანალიზმა განსხვავება ასაკობრივი სტანდარტებისგან არ გამოავლინა. I რიგის სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში მეორე რიგის ცრუ მტკიცებების გააზრების განვითარების დინამიკა მნიშვნელოვნად ჩამორჩა, რის საფუძველსაც, სავარაუდოდ, წარმოადგენს კოგნიტურ სფეროში არსებული სირთულეები. იერარქიული სტრუქტურის რესტრუქტურისაცია, შეგნებული ქცევის მოტივაცია I სამიზნე ჯგუფის ბავშვებში აღმოჩნდა უფრო ორგანული II სამიზნე და საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით.

COMPARISON OF THE OSCILLOMETRICALLY MEASURED AORTIC PULSE WAVE VELOCITY, AUGMENTATION INDEX AND CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BETWEEN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME

¹Lominadze Z., ^{2,3}Chelidze K., ²Chelidze L., ³Lominadze E.

¹ LTD Clinic-LJ. Kutaisi Georgia; ²Tbilisi State Medical University (TSMU);

³Ingorokva's High Medical Technologies University Clinic, Department of Internal Medicine, Tbilisi, Georgia

Coronary heart disease (CHD) has remained the world's biggest killer, responsible for 16% of the global mortality, with an increase in deaths by more than 2 million to 8.9 million deaths from 2000 till 2019 [1].

Despite the achievements of contemporary cardiovascular medicine, we treat already manifested coronary artery disease and related complications, while primary prevention remains the ideal [2].

Modern pharmacological and non-pharmacological strategies have proved efficacious in reducing the incidence of adverse cardiovascular events. The aim is to foresee these events for early intervention before complications have occurred [3-5].

Emerging evidence over the last two decades indicates that arterial stiffness is one of the earliest markers of arteriosclerosis, which is associated with worse cardiovascular outcomes, independent of traditional risk factors. Attention has focused on the impact of the arterial remodeling (arterial stiffness) process on the development of atherosclerosis and its progression, especially on atherosclerotic plaque vulnerability [6-22].

The term "vulnerable plaque" has been used to define a plaque prone to rupture. However, apart from rupture, the "vulnerability" includes plaque erosion and plaque calcification, as well [23].

The vulnerable plaque with a large lipid core (foam cells, apoptotic/necrotic cells, and debris) [24] is separated from the lumen by a fibrous cap (mainly comprising collagen, proteoglycans, and smooth muscle cells) [25,26]. The adverse impact of different stressors (including arterial stiffness) on the plaque results in fissuring of the fibrous cap, thrombus formation, and therefore in Acute Coronary Syndrome [27,28].

The most frequently used measure for describing arterial stiffness is the pulse wave velocity (PWV), which is the measured speed of arterial pressure waves traveling along the aorta and large arteries [29-32].

Recent studies have revealed a strong positive association between Coronary Artery Disease (CAD) severity and Pulse Wave Velocity (PWV), using carotid-femoral PWV (cfPWV) [17,33-38] or brachial-ankle PWV (baPWV).

Few studies are using oscillometrically measured Aortic Pulse Wave Velocity (aPWV) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Böcskei et al. reported that oscillometrically PWV_{ao} proved to be an independent marker of asymptomatic carotid atherosclerosis (ACA) in a middle-aged, apparently healthy population.

Hlimonenko et al. evaluated patients with severe Coronary Heart Disease (CAD) and showed significantly increased oscillometrically measured Aortic PWV (aPWV) and Augmentation Index (Aix) in the CAD patients compared with that in the control group.

Elmenhorst et al. compared two techniques to measure PWV (ultrasound-measured local PWV (PWV_β) at the carotid artery and aortic PWV (aPWV), measured oscillometrically on the brachial artery) and showed the superiority of PWV_α on PWV_β in the assessment of normal and altered vascular function. was possible with aPWV but not with PWV_β.

Mechanisms linking Pulse Wave Velocity (PWV) with atherosclerosis are unclear. It seems that increased arterial stiffness leads

to hemodynamic alterations with left ventricular hypertrophy, reduced coronary perfusion, and increased permeability of the blood-brain barrier (BBB). All of these changes lead to the progression of atherosclerosis. Shared risk-factors (age, hypertension, diabetes mellitus, smoking, dyslipidemia, inflammation, etc.) with vascular remodeling, accumulation of extracellular matrix (ECM), endothelial dysfunction and oxidative stress accelerates the progression of atherosclerosis and adverse cardiovascular events [6].

The specific aim of the present study has been to compare the oscillometrically measured parameters of aortic stiffness between patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and patients with stable ischemic heart disease (SIHD). These findings could help assess the risk stratification and prevention of Acute Coronary Syndrome (ACS).

Material and methods. The study sample consisted of 191 patients who were divided into two groups: Group 1 - 100 patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Group 2 -91 patients with Chronic Coronary Syndrome (CCS) admitted to the coronary care unit (CCU) of LTD Clinic-LJ (Kutaisi, Georgia) between April 2018 and June 2019, and underwent successful primary percutaneous coronary intervention (PCI). In patients with Chronic Coronary Syndrome (CCS) invasive coronary angiography with revascularization was performed in case of high clinical likelihood of obstructive coronary artery disease (OCAD) and severe symptoms refractory to optimal medical treatment, or typical angina at a low level of exercise and clinical prediction of high-risk of events, or left ventricular dysfunction suggestive of CAD.

Patients with a history of coronary revascularization, or with hemodynamically compromised severe myocardial infarction; those recovering cardiopulmonary arrest, decompensated heart failure; and those with valvular heart disease, cardiomyopathy, severe supraventricular/ventricular arrhythmias (including atrial fibrillation) and conductivity disturbances, end-stage renal disease (ESRD), chronic inflammatory conditions, active cancer, type 1 diabetes mellitus (DM) or decompensated type 2 diabetes mellitus (DM); pregnancy; those on hormone replacement therapy (HRT) or oral contraceptive assumption were excluded from the study. No corrections or changes had been made in the ongoing pharmacotherapy of patients. All essential laboratory tests and oscillometrically measurement of brachial Aortic Pulse Wave Velocity (PWV_{ao}), Central Systolic Blood Pressure (SB-Pao), and Aortic Augmentation Index (AIX_{ao}) were performed during the first hour of admission.

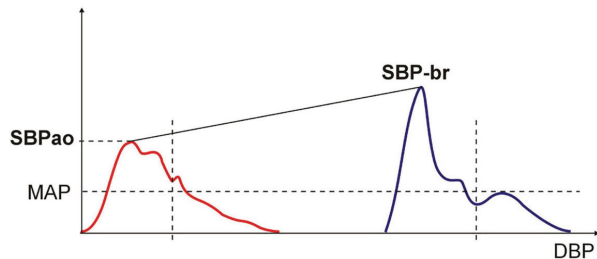
The study was approved by the ethics committee (EC) of Tbilisi State Medical University (TSMU) and local EC of LTD Clinic-LJ and written informed consent was provided by each study participant.

The oscillometric arterial stiffness measurement. The enrolled patients' arterial stiffness was assessed by oscillometrically measured complex arterial function using the TENSIO MED Arteriograph (LTD TENSIO MED, THE ARTERIOGRAPH Company, Germany. Web: www.arteriograph.de. Arteriograph Software v.3.0.0.4) automatic (user independently), non-invasive device.

The Arteriograph device provides below listed parameters based on a simple upper arm cuff measurement during 2 minutes:

- Central Systolic Blood Pressure (SBPao)

SBPao is the pressure in the aorta, result of the ejected stroke volume, dampening function of large arteries, and propagative/reflected pressure waves. The changes in SBPao (physiologically is lower than the brachial systolic blood pressure (Pic 1) have a strong predictive value independent of the corresponding peripheral (brachial) blood pressure.



Pic. 1. The central (aortic) and peripheral (brachial) systolic blood pressure waveforms

SBPao: systolic blood pressure in aorta; SBP-br: brachial systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean arterial pressure.

Source: <https://www.tensiomed.com/parameters/central-systolic-blood-pressure/>

- Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao)

PWVao is the velocity at which blood pressure pulse propagates in the aorta. It is used clinically as a measure of arterial stiffness. The stiffer the aortic wall, the faster the aortic pulse wave velocity is [32].

Pressure variations detected by a sensor of an inflatable cuff of Arteriograph placed on the patient's upper arm and inflated 45 mmHg above the person's Systolic Blood Pressure (SBP) is transferred to a computer. PWV is acquired based on the generation of P1 and P2 systolic peaks and calculated by the following formula:

$$PWV = S (Jug-Sy)/RT$$

P1 results from the systolic volume ejection in the aorta, and P2 results by wave pressure reflection from peripheral arteries. Dis-

tance (S) is measured from jugular (Jug) to symphysis (Sy). Return time is the difference between the first peak (P1) and the reflected systolic peak (P2). RT is normal above 124 msec. The stiffer the aortic wall, the lower the RT is. PWVao is normal under 9.0 m/s.

- Augmentation Index (Aix)

Augmentation index, non-invasively determined manifestation of the additional pressure caused by pulse wave reflection, is a strong, independent cardiovascular risk determinant. An elevated Augmentation Index reflects endothelial dysfunction accompanied by increased vascular resistance of the small arteries and arterioles, which is influenced by endothelial NO synthesis.

The Augmentation pressure calculation is based on the difference between the forward pressure wave generated by the left ventricular ejection and a reflected wave created by the impedance mismatch along the peripheral arteries. The augmentation index is calculated by using the following formula:

$$Aix = 100 \times ((P2-P1)/ (PPao))$$

P1 results from the systolic volume ejection in the aorta, and P2 results by wave pressure reflection from peripheral arteries. PPao or Aortic Pulse Pressure is the difference between the central systolic and diastolic pressure. Aix aortic is normal under 33%.

- Aortic Pulse Pressure (PPao)

Pulse pressure is calculated as the difference between the central systolic and diastolic pressure by the formula: PPao= SBPao – DBPao, where SBPao is central (aortic) systolic blood pressure and DBPao is central (aortic) diastolic blood pressure. Pulse pressure is directly proportional to the left ventricular stroke volume and negatively correlated with the aortic elasticity. PPao is considered to be normal under 50 mmHg. High pulse pressure is an important risk factor for cardiovascular disease and low pulse pressure could be a sign of insufficient preload.

The data were analyzed using IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). To identify oxidative status differences between two groups with abnormal distribution nonparametric tests had been used. Odds Ratio (OR) and Relative Risk (RR) assessment had been used to quantify the strength of the association between arterial stiffness parameters and Acute Coronary Syndrome (ACS). For an assessment of sensitivity/specificity cross-tabulation analysis had been used. The 95% confidence interval (CI) was used to estimate the precision of the OR. A p-value of 0.05 was considered significant.

Table 1. Characteristics of study population

	Group 1 (Patients with ACS) n=100	Group 2 (Patients with CCS) n=91	P value
Age (years)	51.8±0.78	49.1±1.02	0.236
Male gender, n (%)	74 (74)	52 (57)	0.874
BMI	27.76±0.35	27.81±0.36	0.924
Hypertension, n (%)	51 (51)	41 (45)	0.413
Dyslipidemia, n (%)	62 (62)	56 (61.5)	0.948
Smoking, n (%)	52 (52)	45 (49.5)	0.726
Type 2 DM, n (%)	44 (44)	38 (41.8)	0.755
BB, n (%)	31 (31)	27 (29.7)	0.842
CCB, n (%)	36 (36)	28 (30.8)	0.446
ACEIs/ARBs, n (%)	42 (42)	38 (41.8)	0.973
Statins, n (%)	42 (42)	45 (49.5)	0.238
Nitrates, n (%)	22 (22)	42 (46.2)	<0.0001*

* - statistically significant difference; BMI body mass index, BB beta-blockers, CCB calcium channel blockers, ACEIs angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs angiotensin receptor blockers

Table 2. Central Systolic Blood Pressure (SBPao), Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao) and Augmentation Index (AIx) baseline measurements in ACS and CCS groups (Mean±SD)

	Central Systolic Blood Pressure SBPao (mmHg)	Aortic Pulse Wave Velocity PWVao (m/s)	Augmentation Index AIx (%)
Group 1. Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS)	122.1±13.96	10.25±1.92	31.1±14.51
Group 2. Patients with Chronic Coronary Syndrome (CCS)	111.5±14.17	8.30±1.38	21.84±11.66
p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Table 3. The strength of the association between the arterial stiffness parameters and acute coronary syndrome

	Central Systolic Blood Pressure SBPao (mmHg)	Aortic Pulse Wave Velocity PWVao (m/s)	Augmentation Index AIx (%)
Odds Ratio (OR); 95% CI	3.15; 95% CI (1.63, 6.1)	9.41; 95% CI (4.86, 18.2)	5.11; 95% CI (2.65, 9.86)
Risk Ratio (RR)	2.25	3.10	1.17

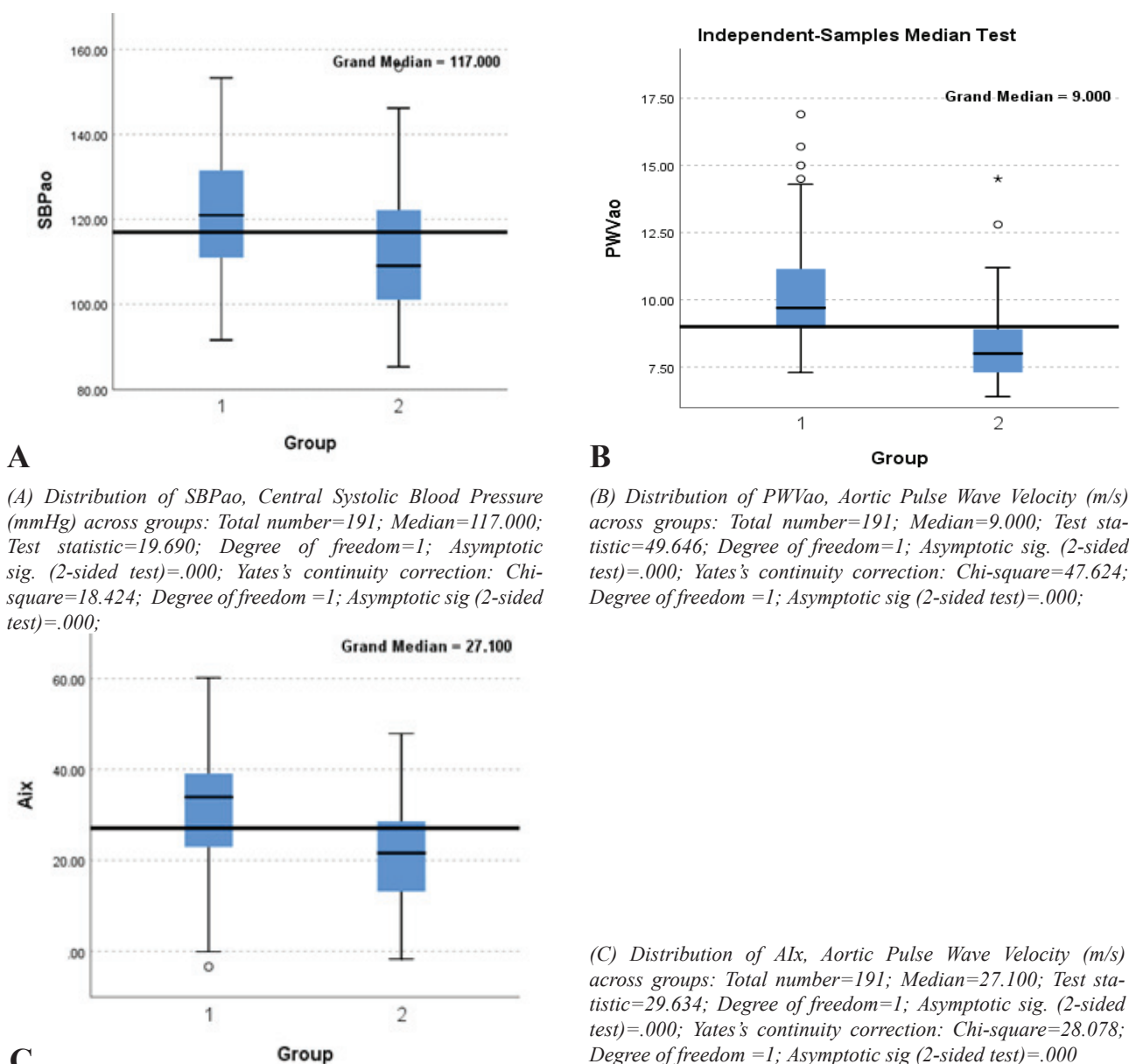


Fig. 1. Distribution of admission parameters of aortic stiffness by Independent-Samples Median test. Group 1, patients with Acute Coronary Syndrome (ASC). Group 2, patients with Chronic Coronary Syndrome (CCS)

Table 4. The sensitivity and specificity of an oscillometrically measured arterial stiffness parameters

	Central Systolic Blood Pressure SBPao (mmHg)	Aortic Pulse Wave Velocity PWVao (m/s)	Augmentation Index AIx (%)
Sensitivity (%)	42	75	54
Specificity (%)	81.3	75.8	81.3

Results and discussion. Study population characteristics

There was no statistically significant difference between the study population characteristics, such as age, male gender, BMI, hypertension, dyslipidemia, ongoing smoking, type 2 DM, and medications, such as beta-blockers, calcium channel blockers, ACEIs or ARBs, and statins. Nitrates consumption was much higher ($p < 0.0001$) in patients with Chronic Coronary Syndrome (Table 1).

Admission parameters of aortic stiffness. The enrolled patients' arterial stiffness parameters measured in the comparator groups were as follows: Central Systolic Blood Pressure (SBPao) 122.1 ± 13.96 mmHg in patients with ACS and 111.5 ± 14.17 ($p < 0.0001$) in patients with CCS. Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao) in Group 1 and Group 2 were 10.25 ± 1.92 m/s and 8.30 ± 1.38 m/s, respectively ($p = 0.0001$). The mean Augmentation Index (AIx) was 31.13 ± 14.51 in patients with ACS, and was 21.84 ± 11.66 in patients with CCS ($p < 0.0001$) (Table 2).

The results of measurement of Odds Ratio (OR) with 95% Confidential Interval and Risk Ratio (RR) between an exposure (Central Systolic Blood Pressure, Aortic Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index) and outcome (Acute Coronary Syndrome) are shown in Table 3.

Fig. 1 depicts the independent-samples median test of arterial stiffness parameters across groups of patients with ACS and CCS. The difference between all parameters was statistically significant ($p < 0.0001$).

A cross-tabulation analysis was run to an assessment of sensitivity and specificity for arterial stiffness parameters in the case of patients with Acute Coronary Syndrome with the following results: (i) for Central Systolic Blood Pressure, SBPao: sensitivity of 42% and specificity of 81.3%; (ii) for Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao: sensitivity of 75% and specificity of 75.8%, and (iii) for Augmentation Index, AIx: sensitivity of 54% and specificity of 81.3% (Table 4).

An arterial remodeling (arterial stiffness) is an independent risk factor of atherosclerosis and its progression, especially atherosclerotic plaque vulnerability [6-22].

Recent studies have revealed a strong association between Coronary Artery Disease (CAD) severity and Pulse Wave Velocity (PWV), mainly using carotid-femoral PWV (cfPWV) [33-38], or brachial-ankle PWV (baPWV).

Few studies are using oscillometrically measured Aortic Pulse Wave Velocity (aPWV) in such patients, whereas, emerging data have indicated that oscillometrically PWVao proved to be an independent marker of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), with the positive correlation between the severity of Coronary Heart Disease (CAD) and oscillometrically measured Aortic PWV (aPWV) and Augmentation Index (AIx).

The main goal of the present study has been to compare the oscillometrically measured parameters of aortic stiffness between patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and patients with stable ischemic heart disease (SIHD). These findings may be useful in terms of risk stratification and prevention of Acute Coronary Syndrome (ACS).

In 100 patients with Acute Coronary Syndrome (Group 1) and 91 patients with Chronic Coronary Syndrome (Group 2) arterial stiffness was assessed by oscillometrically measured complex arterial function using the TENSIO MED Arteriograph (LTD TENSIO MED, THE ARTERIOGRAPH Company, Germany. Web: www.arteriograph.de. Arteriograph Software v.3.0.0.4) automatic (user independently), non-invasive device. There was no statistically significant difference between the study population characteristics, except nitrates consumption, which was much higher ($p < 0.0001$) in patients with Chronic Coronary Syndrome (Table 1).

All three measured parameters of arterial stiffness (Mean \pm SD) were statistically higher in Group 1 of patients with acute coronary syndrome compared to Group 2 of patients with Chronic Coronary Syndrome: for Central Systolic Blood Pressure, SBPao: 122.1 ± 13.96 mmHg vs 111.5 ± 14.17 mmHg ($p < 0.0001$), for Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao: 10.25 ± 1.92 m/s vs 8.30 ± 1.38 m/s ($p < 0.0001$), and for Augmentation Index, AIx: 31.13 ± 14.51 % vs 21.84 ± 11.66 % ($p < 0.0001$), respectively (Table 2). The same distribution of admission parameters of aortic stiffness was revealed by the Independent-Samples Median test (Fig. 1).

The highest strength of the association between the arterial stiffness parameters and the acute coronary syndrome was revealed for Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao (m/s) with Odds Ratio (OR) of 9.41; 95% CI (4.86, 18.2). Next was Augmentation Index, AIx (%) with OR=5.11; 95% CI (2.65, 9.86), and last Central Systolic Blood Pressure SBPao (mmHg) with OR=3.15; 95% CI (1.63, 6.1) (Table 3).

Above mentioned data coincide with the results of several studies that consider Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao (m/s) as an independent risk factor of atherosclerosis. Because of relatively low sensitivity and specificity (Table 4) of measured parameters in the case of Acute Coronary Syndrome (ACS), Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao), Augmentation Index (AIx), and Central Systolic Blood Pressure (SBPao) can only be applied in complex with other traditional or novel markers of acute coronary adverse events.

Conclusion. An oscillometrically measured parameters of arterial stiffness, such as Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao), Augmentation Index (AIx), and Central Systolic Blood Pressure (SBPao) may be useful in terms of early risk stratification and prevention of Acute Coronary Syndrome (ACS).

REFERENCES

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. 9 December 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Hack-Lyong Kim, Sang-Hyun Kim. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. April 2019, Volume 6, Article 41. doi: 10.3389/fcvm.2019.00041
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. (2010) 55:1318–27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061

4. Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, Kowalczyk K, Bou-touyrie P, Nyka W, et al. Pulse wave velocity is associated with early clinical outcome after ischemic stroke. *Atherosclerosis*. (2012) 225:348–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.024
5. Kim J, Song TJ, Song D, Lee KJ, Kim EH, Lee HS, et al. Brachialankle pulse wave velocity is a strong predictor for mortality in patients with acute stroke. *Hypertension*. (2014) 64:240–6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03304
6. Feistritzter HJ, Klug G, Reinstadler SJ, Reindl M, Niess L, Nalbach T, et al. Prognostic value of aortic stiffness in patients after stlevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. (2017) 6:e005590. doi: 10.1161/JAHA.117.005590
7. Ki YJ, Choi DH, Lee YM, Lim L, Song H, Koh YY. Predictive value of brachial-ankle pulse wave velocity for long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in a Korean cohort. *Int J Cardiol*. (2014) 175:554–9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.06.032
8. van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, London GM, Pannier B, Ikram MA, et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. (2015) 66:2116–25. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.888
9. Mughal MM, Khan MK, DeMarco JK, Majid A, Shamoun F, Abela GS. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011; 9:1315–30.
10. Pelisek J, Eckstein H-H, Zerneck A. Pathophysiological mechanisms of carotid plaque vulnerability: impact on ischemic stroke. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012; 60:431–42
11. Saba L, Potters F, van der Lugt A, Mallarini G. Imaging of the fibrous cap in atherosclerotic carotid plaque. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33:681–9
12. Marnane M, Prendeville S, McDonnell C, Noone I, Barry M, Crowe M, et al. Plaque inflammation and unstable morphology are associated with early stroke recurrence in symptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2014; 45:801–6
13. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic stiffness: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol*. (2011) 57:1511–22. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.017
14. Sugawara J, Hayashi K, Tanaka H. Arterial path length estimation on brachial-ankle pulse wave velocity: validity of height-based formulas. *J Hypertens*. (2014) 32:881–9. doi: 10.1097/HJH.0000000000000114
15. Bechlioulis A, Vakalis K, Naka KK, Bourantas CV, Papamichael ND, Kotsia A, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with the presence of angiographic coronary artery disease in overweight and obese patients. *Am J Hypertens*. (2013) 26:265–70. doi: 10.1093/ajh/hps039
16. Chiha J, Mitchell P, Gopinath B, Burlutsky G, Plant A, Kovoov P, et al. Prediction of coronary artery disease extent and severity using pulse wave velocity. *PLoS ONE*. (2016) 11:e0168598. doi: 10.1371/journal.pone.0168598
17. Duman OO, Goldeli O, Gursul E, Baris N, Ozpelit E, Simsek MA. The value of aortic pulse wave velocity in predicting coronary artery disease diagnosis and severity. *Acta Cardiol*. (2015) 70:315–22. doi: 10.1080/AC.70.3.3080636
18. Funck KL, Laugesen E, Ovrehus K, Jensen JM, Norgaard BL, Dey D, et al. Increased high-risk coronary plaque burden is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes without clinical signs of coronary artery disease: a computed tomography angiography study. *J Hypertens*. (2017) 35:1235–43. doi: 10.1097/HJH.0000000000001308
19. Hofmann B, Riemer M, Erbs C, Plehn A, Navarrete Santos A, Wienke A, et al. Carotid to femoral pulse wave velocity reflects the extent of coronary artery disease. *J Clin Hypertens*. (2014) 16:629–33. doi: 10.1111/jch.12382
20. Braber TL, Prakken NH, Mosterd A, Mali WP, Doevendans PA, Bots ML, et al. Identifying coronary artery disease in asymptomatic middle-aged sportsmen: the additional value of pulse wave velocity. *PLoS ONE*. (2015) 10:e0131895. doi:10.1371/journal.pone.0131895
21. Chae MJ, Jung IH, Jang DH, Lee SY, Hyun JY, Jung JH, et al. The brachial ankle pulse wave velocity is associated with the presence of significant coronary artery disease but not the extent. *Korean Circ J*. (2013) 43:239–45. doi: 10.4070/kcj.2013.43.4.239
22. Chung CM, Yang TY, Lin YS, Chang ST, Hsiao JF, Pan KL, et al. Relation of arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity to complexity of coronary artery disease. *Am J Med Sci*. (2014) 348:294–9. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000285
23. Kim BH, Jang JS, Kwon YS, Kim JH, Kim IJ, Lee CW. High brachial ankle pulse wave velocity as a marker for predicting coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Metab*. (2018) 33:88–96. doi: 10.3803/EnM.2018.33.1.88
24. Kim HL, Jin KN, Seo JB, Choi YH, Chung WY, Kim SH, et al. The association of brachial-ankle pulse wave velocity with coronary artery disease evaluated by coronary computed tomography angiography. *PLoS ONE*. (2015) 10:e0123164. doi:10.1371/journal.pone.0123164
25. Kim JH, Rhee MY, Kim YS, Bae JH, Nah DY, Kim YK, et al. Brachialankle pulse wave velocity for the prediction of the presence and severity of coronary artery disease. *Clin Exp Hypertens*. (2014) 36:404–9. doi: 10.3109/10641963.2013.846354
26. Lee JY, Ryu S, Lee SH, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and progression of coronary artery calcium: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. (2015) 14:147. doi: 10.1186/s12933-015-0311-3
27. Nam HJ, Jung IH, Kim J, Kim JH, Suh J, Kim HS, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and occult coronary artery disease detected by multi-detector computed tomography. *Int J Cardiol*. (2012) 157:227–32. doi:10.1016/j.ijcard.2011.01.045
28. Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, et al. Association between pulse wave velocity and coronary artery calcification in Japanese men. *J Atheroscl Thromb*. (2015) 22:1266–77. doi: 10.5551/jat.30247
29. Vishnu A, Choo J, Wilcox B, Hisamatsu T, Barinas-Mitchell EJ, Fujiyoshi A, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with coronary calcification among 1131 healthy middle-aged men. *Int J Cardiol*. (2015) 189:67–72. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.020
30. Xiong Z, Zhu C, Zheng Z, Wang M, Wu Z, Chen L, et al. Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score. *J Atheroscl Thromb*. (2012) 19:970–6. doi:10.5551/jat.13326
31. Cainzos-Achirica M, Rampal S, Chang Y, Ryu S, Zhang Y, Zhao D, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with coronary calcium in young and middle-aged asymptomatic adults: the Kangbuk Samsung Health Study. *Atherosclerosis*. (2015) 241:350–6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.031
32. Renáta Marietta Böcskei, Béla Benczúr, Veronika Müller, András Bikov, Andrea Székely, Thomas Kahan, Zsófia Lenkey,

Róbert Husznai, Attila Cziráki, Miklós Illyés. Oscillometrically Measured Aortic Pulse Wave Velocity Reveals Asymptomatic Carotid Atherosclerosis in a Middle-Aged, Apparently Healthy Population. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 16;2020:8571062. doi:10.1155/2020/8571062

33. Julia Elmenhorst, Heidi Weberruss, Martina Mayr, Karin Pfister, Renate Oberhoffer. Comparison of Two Measurement Devices for Pulse Wave Velocity in Children: Which Tool Is Useful to Detect Vascular Alterations Caused by Overweight? *Frontiers in Pediatrics.* August 2019. Volume 7. Article 334. doi:10.3389/fped.2019.00334

34. Marina Cecelja, Phil Chowieczyk. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *J R Soc Med Cardiovasc Dis* 2012;1:11. DOI 10.1258/cvd.2012.012016

35. <https://www.tensiomed.com/parameters/central-systolic-blood-pressure/>

36. Alberto Milan, Gaia Zocaro, Dario Leone, Francesco Tosello, Irene Buraioli, Domenica Schiavone, Franco Veglio. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. *J Hypertens.* 2019 Aug;37(8):1547-1557. doi:10.1097/HJH.0000000000002081

37. Sandra Einstein, Kristjan Pilt, Merlin Palmar, Kalju Meigas, Margus Viigimaa. Aortic Augmentation Index is Dependent on Bodyside in Healthy Young Subjects. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Oct;26(5):375-382. doi: 10.1007/s40292-019-00335-3

38. <https://www.tensiomed.com/parameters/other-central-parameters/>

SUMMARY

COMPARISON OF THE OSCILLOMETRICALLY MEASURED AORTIC PULSE WAVE VELOCITY, AUGMENTATION INDEX AND CENTRAL SYSTOLIC BLOOD PRESSURE BETWEEN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND CHRONIC CORONARY SYNDROME

¹Lominadze Z., ^{2,3}Chelidze K., ²Chelidze L., ²Lominadze E.

¹LTD Clinic-LJ, Kutaisi Georgia; ²Tbilisi State Medical University (TSMU); ³Ingorokva's High Medical Technologies University Clinic, TSMU, Department of Internal Medicine, Tbilisi, Georgia

Recent studies have revealed a strong association between Coronary Artery Disease (CAD) severity and arterial stiffness parameters, such as Pulse Wave Velocity (PWV). The majority of studies mainly using carotid-femoral PWV (cfPWV) or brachial-ankle PWV (baPWV). The emerging data have indicated that oscillometrically PWVao proved to be an independent marker of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), as well. The main goal of the present study has been to compare the oscillometrically measured parameters of aortic stiffness between patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and patients with stable ischemic heart disease (SIHD).

In 100 patients with Acute Coronary Syndrome (Group 1) and 91 patients with Chronic Coronary Syndrome (Group 2) arterial stiffness was assessed by oscillometrically measured complex arterial function.

The highest strength of the association revealed between Aortic Pulse Wave Velocity, PWVao (m/s), and incidence of Acute Coronary Syndrome (ACS) with Odds Ratio (OR) of 9.41; 95%

CI (4.86, 18.2). Next was Augmentation Index, AIx (%) with OR=5.11; 95% CI (2.65, 9.86), and last Central Systolic Blood Pressure SBPao (mmHg) with OR=3.15; 95% CI (1.63, 6.1).

An oscillometrically measured parameters of arterial stiffness, such as Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao), Augmentation Index (AIx), and Central Systolic Blood Pressure (SBPao) may be useful in terms of early risk stratification and prevention of Acute Coronary Syndrome (ACS).

Keywords: Acute Coronary Syndrome (ACS), Chronic Coronary Syndrome (CCS), Arterial Stiffness, Central Systolic Blood Pressure (SBPao), Aortic Pulse Wave Velocity (PWVao), Augmentation Index (AIx), Vulnerable Plaque, Plaque Rupture.

РЕЗЮМЕ

СРАВНЕНИЕ ОСЦИЛЛОМЕТРИЧЕСКИ ИЗМЕРЕННОЙ СКОРОСТИ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ АОРТЫ, ИНДЕКСА УВЕЛИЧЕНИЯ И ЦЕНТРАЛЬНОГО СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКИМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

¹Ломинадзе З.Н., ^{2,3}Челидзе К.Л., ²Челидзе Л.К., ²Ломинадзе Е.З.

¹ООО Клиника-LJ, Кутаиси; ²Тбилисский государственный медицинский университет (ТГМУ); ³Университетская клиника высоких медицинских технологий ТГМУ им. Ингороква, департамент внутренних болезней, Тбилиси, Грузия

Недавние исследования показали достоверную связь между тяжестью ишемической болезни сердца (CAD) и таким параметром артериальной жесткости, как скорость пульсовой волны (PWV). В большинстве исследований использованы параметры сонно-бедренной (cfPWV) или плечево-голеностопной скорости пульсовой волны (cfPWV и baPWV, соответственно). Данные показали, что осциллометрическая скорость пульсовой волны в аорте является независимым маркером атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ASCVD).

Целью исследования явилось сравнение осциллометрически измеренных параметров жесткости аорты у пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

У 100 пациентов с острым коронарным синдромом (группа 1) и 91 пациента с хроническим коронарным синдромом (группа 2) оценка артериальной жесткости проведена осциллометрическим методом.

Наибольшая связь выявлена между скоростью аортальной пульсовой волны, PWVao (м/с) и частотой возникновения острого коронарного синдрома (ACS) с отношением шансов (OR) 9,41; 95% CI (4,86, 18,2). Следующим по силе ассоциации был индекс увеличения, AIx (%) с OR = 5,11; 95% CI (2,65, 9,86) и последним - центральное систолическое кровяное давление SBPao (мм рт.ст.) с OR = 3,15; 95% CI (1,63, 6,1). Измеренные осциллометрическим методом параметры артериальной жесткости: скорость аортальной пульсовой волны (PWVao), индекс увеличения (AIx) и центральное систолическое артериальное давление (SBPao) полезны с точки зрения ранней стратификации риска и профилактики острого коронарного синдрома (ACS).

რეზიუმე

ოსცილომეტრით განსაზღვრული აორტის პულსური ტალღის სიჩქარის, გაძლიერების ინდექსის და აორტაში სისხლის ცენტრალური წნევის მაჩვენებლების შედარება პაციენტებში მწვავე და ქრონიკული კორონარული სინდრომით

¹ზ.ლომინაძე, ^{2,3}კ.ჭკელიძე, ²ლ.ჭკელიძე, ²ე.ლომინაძე

¹შსს კლინიკა-LJ, ქუთაისი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი (თსსუ); ³ინგოროვას მაღალი სამედიცინო ტექნოლოგიების საუნივერსიტეტო კლინიკა, თსსუ, შინაგანი დაავადებათა დეპარტამენტი, თბილისი, საქართველო

ბოლო პერიოდის კვლევებით გამოვლინდა მძლავრი ასოციაცია კორონარული არტერიების დაავადებასა და არტერიული რიგილობის ისეთ მაჩვენებელს შორის, როგორცაა აორტის პულსური ტალღის სიჩქარე (PWV). კვლევების აბსოლუტურ უმრავლესობაში გამოყენებულია არტერიული რიგილობის შეფასების ისეთი მეთოდები, როგორცაა: კარტიდულ-ფემორალური PWV (cfPWV) ან მხარ-წვივის PWV (baPWV). რამდენიმე კვლევამ გამოავლინა ოსცილომეტრული პულსური ტალღის სიჩქარის, როგორც ათეროსკლეროზუ-

ლი კარდიოვასკულური დაავადების დამოუკიდებელი მარკერის როლი.

წინამდებარე კვლევის მიზანს წარმოადგენდა არტერიული რიგილობის მაჩვენებლების შედარება მწვავე კორონარული სინდრომის და გულის სტაბილური იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებში.

მწვავე კორონარული სინდრომით 100 პაციენტში (ჯგუფი 1) და ქრონიკული კორონარული სინდრომით 91 პაციენტში (ჯგუფი 2) ოსცილომეტრული მეთოდით შეფასებული იყო არტერიული რიგილობის პარამეტრები.

მძლავრი ასოციაცია გამოვლინდა აორტის პულსური წნევის სიჩქარესა (PWVao) და მწვავე კორონარული სინდრომის ინციდენტობას შორის [OR=9.41; 95% CI (4.86, 18.2)]. გაძლიერების ინდექსისთვის (Aix) და აორტაში სისხლის ცენტრალური სისტოლური წნევისთვის ასოციაციის ხარისხი განაწილდა შემდეგნაირად: OR=5.11; 95% CI (2.65, 9.86) და OR =3.15; 95% CI (1.63, 6.1), შესაბამისად.

არტერიული რიგილობის ოსცილომეტრით განსაზღვრული ისეთი პარამეტრები, როგორცაა: აორტის პულსური წნევის სიჩქარე (PWVao), გაძლიერების ინდექსი (Aix) და სისხლის ცენტრალური სისტოლური წნევა (SBPao) შეიძლება გამოყენებული იყოს მწვავე კორონარული სინდრომის რისკის ადრეული სტრატეგიკაციისა და პრევენციისთვის.

BONE FORMATION MARKERS (N-TERMINAL PROPEPTIDE TYPE I ROCOLLAGEN, OSTEOCALCIN AND VITAMIN D) AS EARLY PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Masik N., Matviichuk M., Masik O.

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), chronic obstructive lung disease (COLD) is characterized by multiple extrapulmonary manifestations which in most patients result in the extended hospitalization period as well as constitute risk factors regarding unfavourable short-term and long-term prognosis and increased mortality [2, 8, 12]. According to the concept of syntropic pathology, the most common diseases and pathological conditions in patients suffering from COPD are cardiovascular diseases, skeletal muscle dysfunction, metabolic syndrome, osteoporosis, depression and lung cancer [6, 8, 12].

Interest in the comorbidity of COPD and osteoporosis is not accidental as both diseases are among the most common human diseases. In Europe, the USA and Japan, osteoporosis affects about 75 million people [29]. Thus, according to Povorozniuk V.V., Ukraine has passed the limit of 3 million patients suffering osteoporosis, i.e. every second adult citizen of Ukraine has osteopenia and every fourth person suffers from osteoporosis [20, 29].

COPD affects about 251 million people [17]. Prevalence of COPD fluctuates in different countries ranging from 7.8 to 19.7%, increases with the age of patients and reaches a peak at the age of over 60 years [8].

At the same time, osteoporosis is one of the most common comorbidities in patients suffering from COPD. According to various authors, the prevalence rate ranges from 4 to 59% [18, 31], 22% - 44% [37] in the population. According to our information, an increase in the incidence of osteoporosis and osteopenia along with an increasing severity of COPD has been established: it ranges from 10.1% and 49.3% respectively, in patients with GOLD I up to 50.0% and 27.7% in patients with GOLD IV [24].

Comorbidity between COPD and osteoporosis can be predictable not only due to the widespread prevalence of both pathologies, but also due to the presence of similar etiopathogenetic and risk factors as well as individual elements of such mechanisms [20]. Systemic inflammation can be a potential mechanism in COPD. Thus, the flow of anti-inflammatory cy-

tokines into the systemic blood flow, increase in the systemic oxidative stress, development of endothelial dysfunction, activation of matrix metalloproteinases result in the development of comorbid pathology having an «extrapulmonary» origin. Alveolar destruction, decreased vascular elasticity and bone matrix loss may have common mechanisms, including overproduction of inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 and TNF- α [18, 27]. In addition, TNF- α and IL-1 can stimulate the processes of macrophage differentiation into osteoclasts, and IL-1, IL-11 and macrophage colony-stimulating factor are stronger triggers of bone resorption than parathyroid hormone [18, 37]. Hypoxia also can stimulate the synthesis of ICAM-1 molecules, activate TNF- α as well as core transcription factor (NF- κ B) in bronchial smooth muscle cells while resulting in NF- κ B-dependent chronization of inflammatory process in COPD [16].

Other possible mechanisms which are not mutually exclusive may include general genetic predisposition, physical inertia and chronic hypoxia [19].

Osteoporosis in patients suffering COPD often remains undiagnosed because it develops gradually and remains asymptomatic for a long time [18, 29]. Based on this, both successive processes (i.e. a «chain of diseases») and long-term coexistence of two pathologies can be observed [20].

However, depending on whichever of these two points of view we take, the question which arises today is: what mechanisms of bone remodelling are affected by COPD? Remodelling processes constantly occur in normal bone. The pathogenesis of osteoporosis is based on an imbalance of these processes: increased resorption and reduced bone formation. Our aim was to find out whether markers of bone formation may be early predictors of osteoporosis in patients with COPD.

Material and methods. The study involved 66 patients suffering from COPD with a disease duration of 10 to 30 years. Each patient signed an informed consent for participation in the study (as recommended by the ethical committees on biomedical research, public health legislation of Ukraine and the Helsinki Declaration of 2000).

The selection of patients was carried out under the following criteria: hospitalization due to exacerbation of COPD during the autumn-winter period; COPD was diagnosed at least 6 months before the study; the age was >27 years; FEV1 was <80% of the proper level and FEV1/FVC was <70%; an increase in FEV1 after inhalation of short-acting β 2-agonist was less than 12% (<200 ml) compared to the output data.

Verification of the COPD diagnosis and its formulation was carried out in accordance with GOLD recommendations and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 dated 27.06.2013 «On the approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease» [26]. Shortness of breath was assessed using the mMRC scale (Modified Medical Research Council scale) and the COPD assessment test (CAT) [8]. According to the results of testing, all patients were divided into clinical groups (Table 1).

The mean age of patients was (53.59 \pm 12.83) years. Males and females were distributed evenly - 50.0% (33 people each). 37 (66.06%) patients smoked, their index of pack / years made up (29.08 \pm 16.62).

Various biomarkers are currently available for specific and

sensitive assessment of bone metabolism. Bone formation markers are the products of osteoblast activity, and namely serum procollagen type I aminoterminal propeptide (PINP), osteocalcin [30]. 25(OH)D is the only metabolite of vitamin D which is used to determine its content in the body. Vitamin D deficiency was defined as 25 (OH) D level constituting less than 50 nmol/l, vitamin D deficiency was 50.1-74.9 nmol/l of 25 (OH) D. The level of 25(OH)D above 75.0 nmol/l was within normal range [5].

In order to determine the markers of bone formation in the serum of patients with COPD, blood was taken from the ulnar vein in the morning on an empty stomach after a 12-hour fast in a total volume of 20 ml on the next day after hospitalization. The study was performed using the electrochemiluminescence method on the Eleksys 2010 analyser (Roche Diagnostics, Germany) with Cobas test systems.

Control group included 24 healthy people who, at the time of examination, had no signs of somatic pathology manifestation and had the age of (52.31 \pm 1.62) years. There were 17 males (70.6%) and females (27.3%).

Statistical processing of the study results was carried out using licensed software packages Microsoft Office 2010, Microsoft Excel 6.1/prof and Statistica 6.1. minus the arithmetic mean (M) and the standard error of the mean (SD). At a small number of observations (n<30), the assessment of the difference probability between the parameters of the mentioned groups was performed on the basis of comparing the result not with the margin values of the Student's test, but with its tabular values for the corresponding number of observations.

Results and discussion. Content of PINP, serum osteocalcin and vitamin D determined on the basis of age, sex and severity of COPD.

The obtained results of PINP concentration indicate a decrease in its content with age of patients. Thus, in the group of subjects under the age of 45 years, the content of PINP was 48.75% higher compared with the group of patients aged 75 years and older (p<0.001) (Table 2). In men and women with COPD, no significant difference in PINP (35.42 \pm 15.42) and (39.83 \pm 11.99) ng/ml, respectively) (p >0.05). A significant relationship was found between the age of patients and the level of PINP (r=-0.46; p<0.05), which confirms the role of age as an inhibitory factor in the formation of bone tissue in patients with COPD.

The study of osteocalcin levels revealed a decrease in its content in the serum of patients suffering from COPD in the elderly compared with control group by 2.72 times and in 1.88 times in young people. Thus, the level of osteocalcin in the control group ranged from (29.82 \pm 0.33) to (34.21 \pm 0.44) ng/ml, while in young patients it was (21.94 \pm 0.98) ng/ml, whereas with age it decreased up to (16.23 \pm 0.41) ng/ml in elderly patients and up to (11.78 \pm 0.75) ng/ml in persons of old age (p<0.05) (Table 2). Significant differences were found in the level of this indicator between the groups of young and mature people p=0.032, young people and the elderly (p=0.033) and young and old people (p=0.037), as well as in comparison with the control group (p=0.001).

A study of 25(OH)D concentration showed that all patients with COPD had vitamin D deficiency, while 23.08% of patients under the age of 45 had a severe form of deficiency. Among patients of advanced age, severe deficiency of vitamin D was diagnosed in 70.59% of people, while among the elderly people it was diagnosed in 100% of cases (Table 2).

Table 1. Distribution of patients with COPD by severity

Groups	n	Clinical characteristics
group A, GOLD I	15	mMRC = 0–1 and / or for CAT<10 points and up to 1 COPD exacerbation over the last year
group B, GOLD II	25	mMRC ≥ 2 and / or CAT ≥ 10 points and / or 0–1 COPD exacerbation over the last year
group C, GOLD III	20	mMRC = 0–1 and / or CAT<10 points and 2 or more COPD exacerbations over the last year
Group D, GOLD IV	6	mMRC ≥ 2 and / or CAT ≥ 10 points and 2 or more COPD exacerbations over the last year

Table 2. Markers of bone formation depending on the age of patients with COPD (M±SD)

Age	PINP (ng/ml)	Osteocalcin (ng/ml)	Vitamin D (nmol/)
up to 45 years, n=13 (young age)	38.65±0.64	21.94±0.98	30.04±0.50
45-59 years, n=21 (mature age)	38.78±0.57	15.71±0.51*	25.17±0.36
t	0.449	2.032	1.909
p ₁	0.661	0.03	0.080
60-74 years, n=17 (grow old)	35.53±0.64*	16.23±0.41*	24.28±0.89*
t	2.747	2.047	3.432
p ₂	0.011	0.033	0.005
≥ 75 years, n=9 (very old)	25.81±0.56*	11.78±0.75*	7.59±0.51*
t	4.471	2.207	7.243
p ₃	0.0007	0.034	0.00001
Total, n=66	37.29±0.34	15.87±0.36	25.52±0.30
Control group, n=24	37.63±0.78	32.015±0.36	66.88±5.11

Notes: 1) the sign * indicates a probable difference in parameters compared with patients with COPD at a young age (p<0,05);

2) p₁ - the reliability of difference between groups of young and mature people;

3) p₂ - the significance of difference between groups of young people and the elderly;

4) p₃ - the significance of difference between groups of young people and the elderly.

Table 3. Markers of bone formation depending on the severity of COPD (M±SD)

COPD severity	PINP (ng/ml)	Osteocalcin (ng/ml)	Vitamin D (nmol/l)
GOLD I n=15	37.77±0.29	25.63±0.94#	27.19±0.42#
GOLD II n=25	38.60±0.51*	21.11±0.68#	27.87±0.44#
GOLD III n=20	38.57±0.95*	13.84±0.36* #	26.33±0.58#
GOLD IV n=6	29.65±1.22* #	13.15±0.46* #	15.51±0.78* #
Control group n=24	37.63±0.78	32.015±0.36	6.88±5.11

Notes: 1) The sign * indicates a probable difference in parameters compared with patients with COPD I (p<0.05);

2) The sign # indicates a probable difference in parameters compared to the control group (p<0.05).

The study of bone formation markers in patients with COPD depending on the severity of the disease revealed a decrease in PINP by 27.39% in patients with GOLD IV compared with GOLD I (Table 3). Among patients with GOLD I, the number of patients with a decrease in PINP made up 40.0%, among patients with GOLD II it made up 48.0%, among patients with GOLD III it made up 45.0% and among patients with GOLD IV such a decrease was in 66.67% of patients. Statistically significant changes in the level of propeptides were observed when comparing GOLD I and GOLD II (p=0.005), GOLD I and GOLD III (p=0.045), and GOLD I and GOLD IV (p=0.002).

Osteocalcin dynamics also decreased significantly in parallel with the progression of the disease. Thus, the concentra-

tion of osteocalcin ranged from (25.63±0.94) ng/ml in patients with GOLD I to (13.15±0.46) ng/ml in patients with GOLD IV (p=0.0036) (table 3). Among patients with GOLD I, the number of patients with a decrease in osteocalcin made up 66.67%, among patients with GOLD II, it made up 89.0%, in patients with GOLD III it made up 85.0% and in patients with GOLD IV such a decrease was found in all (100%) patients. The results indicate a significant decrease in bone formation process in patients with COPD, which is also confirmed by the established negative correlation between the level of osteocalcin and the severity of COPD (r=-0.36; p<0.05).

There was a deepening of vitamin D deficiency with an increasing severity of COPD. Thus, among representatives of

GOLD IV the level of vitamin D decreased 1.75 times compared with patients with GOLD I. Severe form of vitamin D deficiency was found in 46.67% of patients with GOLD I, in 40.0% of patients with GOLD II, in 65.0% of patients with GOLD III and in 100% of patients with GOLD IV (Table 3). Statistically significant changes in vitamin D levels were observed while comparing GOLD I and IV ($t=5.51$, $p=0.0002$). It was found that vitamin D deficiency depends on COPD severity, which is confirmed by the established feedback ($r=-0.48$; $p<0.05$).

We compared the levels of bone formation markers depending on the presence of such a causative factor of COPD as smoking. Thus, P1NP level was significantly reduced in 8 (21.62%), vitamin D in 12 (32.33%) and osteocalcin in 14 (37.84%) patients with COPD who are smokers. Osteocalcin level was (14.67 ± 0.45) ng/ml in smokers compared with (16.38 ± 0.38) ng/ml in non-smokers ($t=2.90$, $p<0.01$); vitamin D level was (24.26 ± 0.35) nmol/l in smokers compared with (26.74 ± 0.49) nmol/l in non-smokers ($t=4.11$, $p<0.01$); P1NP level in smokers was (34.82 ± 0.57) ng/ml compared to (39.88 ± 0.39) ng/ml, ($t=7.33$, $p<0.001$).

The received data show that along with an increasing age and increasing severity of COPD there is an inhibition of bone formation markers. Such processes occur on the background of vitamin D deficiency. Such an imbalance results in the creation of favourable conditions leading towards the development of osteoporosis.

All bone markers are products of bone collagen degradation [4]. Approximately 90% of organic bone matrix synthesized as procollagen consist of collagen of the first type [1]. P1NP in the serum directly depends on the amount of newly formed collagen which is deposited in the bone. Thus, P1NP is a true bone formation marker [4, 37].

Results of multiple studies suggest that P1NP assessment may be an additional tool in identifying high risk groups for bone loss [31], for preventing fractures and predicting the risk of their occurrence, as well as for monitoring the effectiveness of osteotropic therapy in patients suffering from osteoporosis [30]. In addition, P1NP does not have hormonal activity which may give it an advantage over osteocalcin [34].

Some works have shown a likely impact of age on the variability in serum levels of P1NP. A study of healthy children demonstrated the highest P1NP level over the first year of life with a gradual decrease in its level up to puberty. There was no post-natal P1NP peak; however, its levels remained higher than reference norms for adults [4]. Determination of P1NP level in the serum of healthy individuals of different ages showed a probable decrease in women and men under 45 years (47.74 ± 21.31 ng/ml, $p=0.02$), followed by an increase in P1NP in women aged 50-59 years (51.91 ± 26.82 ng/ml, $p=0.03$), which corresponds to late postmenopausal period in Ukraine [30]. At the same time, P1NP level remained stable or slightly increased after the age of 70 years [7, 33]. In contrast, our study showed a progressive decrease in P1NP levels with age in patients with COPD.

Further studies have revealed a link between P1NP levels and the severity of fibrotic lesions [13, 22, 38]. P1NP levels in serum have been shown not only to be significantly higher than those in the control group, but also increased according to the severity of pulmonary fibrosis [13], liver fibrosis [38] and in patients with subclinical interstitial lung disease [22]. It shows that the reconstruction of the extracellular matrix may accompany subclinical fibrosis before the onset of clinically obvious disease which led to the high level of P1NP as a marker of fibrogenesis.

Our data are consistent with the results of other studies which

showed low levels of osteocalcin in 41% of patients suffering from COPD [36]. Some authors have suggested that the severity of COPD in middle-aged and older men is associated with decreased bone formation, low metabolism and osteogenesis dysfunction [35]. The authors have established that serum osteocalcin and P1NP are independent variables up to percent FEV1. On the contrary, another study found no significant differences in serum levels of P1NP, osteocalcin in men with stable COPD, whereas in women there were significant differences in P1NP [25].

Numerous studies have revealed that vitamin D deficiency is relatively common in patients suffering from COPD and is associated with increased respiratory symptoms, decreased pulmonary function, increased frequency of severe exacerbations [14, 19, 21, 23, 32], thickening of the airway walls on the computed tomography of the chest [11], as well as suppression of Th1 and Th17 reactions, which are involved in the pathogenesis of COPD [19]. Comparison of the obtained values between the groups shows that the decrease in the level of 25(OH)D in the serum of patients with COPD occurs gradually from 1 to 2 degrees of COPD and is inversely correlated with inflammatory cytokines [9], exacerbation and age of patients [3] consistent with our results.

It has been established that the mucous membrane of the respiratory tract is a place where local synthesis of the active metabolite of vitamin D (1.25 (OH)2D) occurs, i.e. the process which can be influenced by inflammatory mediators. As a consequence, mucositis and other factors associated with COPD may modulate the protective effects of 1.25(OH)2D [32]. However, the link between clinical signs of COPD and vitamin D levels remains controversial, so vitamin D is not yet considered a representative biomarker for COPD phenotypes [28].

The literature describes that vitamin D used in patients with COPD improves pulmonary function (FEV1, FEV1/FVC), 6-minute walk test and reduces acute exacerbation, sputum volume and CAT [21] as well as significantly reduces inflammation due to a decrease in serum levels of RANKL, TNF- α and IL-1 and an increase in IL-10, which simultaneously reduces bone loss [15]. Several studies have shown that vitamin D status correlates with bone mineral density in patients with COPD. Thus, at the beginning of the study 100 patients with stable COPD and vitamin D deficiency showed the risk of osteoporosis increased by 7.5 times over a 3-year follow-up period [25]. Taking into account the presence of hypovitaminosis D in the structure of bone metabolism, there is a predominance of resorption processes over bone neoplasms resulting in the deposition of osteoid in the absence of adequate mineralization [5]. On the contrary, a 6-month supplement to the standard treatment with vitamin D in the volume of 200,000 IU per month did not show additional clinical benefits among patients with COPD [10].

Therefore, it seems likely that COPD is associated with a decreased function of bone-forming osteoblasts which leads to low bone metabolism. It should be still noted that there exist many factors which may alter bone metabolism to varying degrees in patients suffering from COPD, including glucocorticoid use, hypoxia, vitamin D deficiency etc. The study provides evidence that bone formation disorders are a result of a combination of several mutually aggravating factors: age, smoking and COPD severity. Taking into account that the first signs of these disorders, and namely a decrease in vitamin D and osteocalcin levels, are diagnosed as early as GOLD I, it can be argued that COPD is the leading factor.

Conclusions:

1. Disorders of bone metabolism in patients with COPD are associated with a number of factors with an increase in the degree of COPD severity, presence of adverse etiological factors and the age of patients.
2. In patients with COPD revealed a decrease in markers of bone formation which are directly dependent on the severity of COPD. Thus, P1NP level decreased by 27.39% in patients with COPD, stage IV, compared with patients with stage I ($p < 0.05$). 66.67% of patients with GOLD I and 100% with GOLD IV showed a decrease in osteocalcin.
3. Disorders of bone metabolism occur on the background of vitamin D deficiency which is diagnosed in all patients with COPD. It should be noted that the level of vitamin D in patients with GOLD IV decreased by 1.75 times compared with patients with GOLD I ($p < 0.05$).
4. Patients with COPD who smoke show a suppression of bone formation which is reflected in the number of patients with decreased levels of P1NP, osteocalcin and vitamin D (21.62%, 37.84% and 32.33%, respectively).

REFERENCES

1. Argyrou C. et al. Effect of calcium and vitamin D intake with and without collagen peptides on bone turnover in postmenopausal women with osteopenia / C. Argyrou, E. Karlafti, K. Lampropoulou-Adamidou, S. Tournis, K. Makris, G., I. Trovas Dontas, I. K. Triantafyllopoulos. // *Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020;20(1):12-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104583/>
2. Bolotova E.V., Trembach V.V., Dudnikova A.V. The effect of native vitamin D therapy on echocardiographic parameters of patients with chronic obstructive pulmonary disease and early-stage chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(2):2434. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2434>. (In Russian)
3. Burkes RM, Couper DJ, Barjaktarevic IZ, et al. Age-dependent associations between 25-hydroxy vitamin D levels and COPD symptoms: analysis of SPIROMICS. // *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021;8(2): 277-291. <http://doi.org/10.15326/jcopdf.2020.0180>
4. Choi J.S. et al. Serum Procollagen Type I N-Terminal Propeptide and Osteocalcin Levels in Korean Children and Adolescents / J.S. Choi, I. Park, S.J. Lee, H.J. Ju, H. Lee, J. Kim. // *Yonsei Med J* 2019;60(12):1174-1180. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.12.1174>.
5. Deficiency and vitamin D deficiency: epidemiology, diagnostics, prophylaxis and treatment. *Za red VV Povoroznyuka, P Pludovski. Donetsk: Zaslavskiy OYu;* 2014. 262 s. (in Ukrainian).
6. Digtar N. I., Gerasimenko N. D., Savchenko L. V., Racine M. S. Low-grade systemic inflammation as a general framework of chronic obstructive pulmonary disease and comorbid conditions. *Ukr. Pulmonol. J.* 2016;3:64-68. (In Russian).
7. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):908-923. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30184-5).
8. Feshchenko Y.I. et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease (Part 1) / Y.I. Feshchenko, V.K. Gavrysyuk, A.Y. Dziublyk, Y. Mostovoy, T.A. Pertseva, M.A. Polianska, A.I. Yachnik, L.A. Yashyna. *Ukr. // Pulmonol. J.* 2019;2:5-18. <https://doi.org/10.31215/2306-4927-2019-104-2-5-18>. (In Ukrainian).
9. Fu L. et al. Low Vitamin D Status Is Associated with Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Fu, J. Fei, Z.-X. Tan, Y.-H. Chen, B. Hu, H.-X. Xiang, H. Zhao, De-X. Xu. // *J Immunol.* 2021;206(3):515-523. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000964>.
10. Ghoneim A.H. et al. Association of vitamin D status in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / A.H. Ghoneim, M.A. Al-Azzawi, S.A. Elmasry, M.Y. Nasr, M.M.N. AboZaid. // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2015;64:805-812.
11. Ghosh A.J. Vitamin D deficiency is associated with respiratory symptoms and airway wall thickening in smokers with and without COPD: a prospective cohort study / A.J. Ghosh, Matthew Moll, Lystra P. Hayden, Jessica Bon, Elizabeth Regan, Craig P. Hersh. // *BMC Pulmonary Medicine.* 2020;20:123. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1148-4>.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
13. Gonzalez-Lopez L, et al. Procollagen Type I and III Amino-terminal Propeptide Levels and Severity of Interstitial Lung Disease in Mexican Women With Progressive Systemic Sclerosis / AD Rocha-Munoz, EM Olivas-Flores, A Garcia-Gonzalez, AR Peguero-Gómez, J Flores-Navarro. // *Arch Bronconeumol.* 2015;51(9):440-448.
14. Gupta S.K., Ramadass S. Vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease and asthma in Indian population. // *Lung India.* 2019;36(6):473-475. https://dx.doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_458_19
15. Han J. et al. Vitamin D reduces the serum levels of inflammatory cytokines in rat models of periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease / J. Han, C. Cheng, Z. Zhu, M. Lin, D.-X. Zhang, Z.-M. Wang, S. Wang // *Journal of Oral Science.* 2019;61(1):53-60. <https://doi.org/10.2334/josnusd.17-0357>.
16. Hristich T.N., Hontsariuk D.O. Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity. // *Gastroenterologia.* 2019;53(1):54-61. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459>
17. Iashyna L.O. et al. Comparison of informativity of the study on maxillary bone density and standard osteoporosis indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.O. Iashyna, M.I. Gumeniuk, V.I. Ignatieva, M.I. Lynnyk, G.L. Gumeniuk, O.R. Tarasenko, V.V. Kuts, M.G. Palivoda. // *Asthma and Allergy.* 2020;2:42-49. <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2020-2-42-49>. (In Ukrainian).
18. Klimova O.Yu., Berdnikova N.G., Kazakov R.E. Pleiotropic effects of vitamin D: an essential element of comorbidity therapy. // *Consilium Medicum.* 2017;19(9):114-121. https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.9.114-121. (In Russian).
19. Kokturk N. et al. Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists / N. Kokturk, A. Baha, Y.-M. Oh, J.Y. Ju, P.W. Jones. // *Clin.Respir.* 2018;12(2):382-397. <https://doi.org/10.1111/crj.12588>.
20. Lazaruk T.Yu., Fediv O.I. General Assessment of Calcium-Phosphorus Metabolism and Vitamin D Levels in Patients with Chronic Pancreatitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2021;6(1),(29):96-100. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.096>. (In Ukrainian).
21. Li X., He J., Yu M., Sun J. The efficacy of vitamin D therapy for patients with COPD: a meta-analysis of randomized

controlled trials. // *Ann Palliat Med.* 2020;9(2):286-297. <http://dx.doi.org/10.21037/apm.2020.02.26>.

22. Madahar P. et al. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / P. Madahar, D.A. Duprez, A.J. Podolanczuka, E.J. Bernsteina, S.M. Kawut, G. Raghud, R.G. Barra, M.D. Grossf, Jr.D.R. Jacobs, D.J. Lederer. // *Respir Med.* 2018;140:108-114. <https://doi:10.1016/j.rmed.2018.06.001>.

23. Maesm K. et al. Targeting Vitamin D Deficiency to Limit Exacerbations in Respiratory Diseases: Utopia or Strategy With Potential? / K. Maesm, J. Serré, C. Mathysen, W. Janssens, G. GayanRamirez. // *Calcified Tissue International.* 2020,106:76–87 <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00591-4>.

24. Masik N.P. Structural and functional characteristics of the bone tissue of the peripheral skeleton in patients with chronic obstructive pulmonary disease. // *Problems of Osteology.* 2015;18(1):28-34. (In Ukrainian).

25. Okazaki R., Watanabe R., Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // *J Bone Metab.* 2016;23(3):111–120. <https://doi:10.11005/jbm.2016.23.3.111>.

26. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 27, 2013 №555 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation. Chronic obstructive pulmonary disease. Київ: Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraini, 2013. 92 p. (In Ukrainian).

27. Ostrovskyy N., Korzh M. Systemic inflammatory markers and overweight in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease with iii degree of bronchial obstruction. *Asthma and Allergy*, 2019, 2:10–16. <https://doi:10.31655/2307-3373-2019-2-10-16>. (In Ukrainian).

28. Park So-Y., Yoo K. H. Vitamin D and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Biomarker Related to Outcomes. // *J Korean Med Sci.* 2019.29;34(29):e196. Published online Jul 12, 2019. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e196>.

29. Povoroznyuk V.V., Dzerovych N.I., Orlyk T.V. Trabecular bone score in clinical practice: literature review and results of the own study. // *Problems of Osteology.* 2014;17(2):3-13. (In Ukrainian).

30. Povoroznyuk V.V., Zaverukha N.V., Solonenko T.Y. Serum level of N-terminal propeptide of type I procollagen in people of various ages and gender. // *Pain, Joints. Spine.* 2020;10(1):1-8. <https://doi:10.22141/2224-1507.10.1.2020.199719>.

31. Sakurai-Iesato Y, Kawata N, Tada Y et al. The Relationship of Bone Mineral Density in Men with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Classified According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Combined Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Assessment System. // *Intern Med.* 2017;15,56 (14):1781–90.

32. Schrupf JA., van der Does AM., Hiemstra P.S. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. // *Front Immunol.* 2020;11:1433. <https://doi:10.3389/fimmu.2020.01433>.

33. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. // *Osteoporos Int.* 2017;28(9):2541–2556. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>.

34. Tsoriev T.T., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Nikankina L.V. Evaluation of diagnostic potential of the collagen osteo-

genesis marker (PINP) compared with osteocalcin in Cushing's disease. // *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2019;22(1):10-17. (In Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo10266>.

35. Tsukamoto M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity in middle-aged and older men with osteoporosis associates with decreased bone formation / M. Tsukamoto, T. Mori, E. Nakamura, Y. Okada, H. Fukuda, Y. Yamanaka, K. Sabanai, Ke-Y. Wang, T. Hanagiri, S. Kuboi, K. Yatera, A. Sakai. // *Osteoporosis and Sarcopenia.* 2020;6,179:184. <http://www.elsevier.com/locate/afos>. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.11.003>.

36. Vazquez E. et al. Biochemical Markers of Bone Turnover in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / E. Vazquez, R. Mar Gomez Punter, R. Girón Moreno, S. Sanchez, C. Lopez Riobobos, J. Ancochea Bermúdez. // *Chest.* 2014;145(3_MeetingAbstracts):389A. <https://doi:10.1378/chest.1816742>.

37. Zeng Y.Y., Hu W.P., Zuo Y.-H., Wang X.-R. Jing Zhang. Altered serum levels of type I collagen turnover indicators accompanied by IL-6 and IL-8 release in stable COPD. // *International Journal of COPD.* 2019;14:163–168. <https://doi.org/10.2147/COPD.S188139>.

38. Wang N, Wang Y, Chen X, Zhang W, Chen Y, Xia F, Wan H, Li Q, Jiang B, Hu B, Lu Y. Bone Turnover Markers and Probable Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Men and Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. // *Front. Endocrinol.* 2020;10:926. <https://doi:10.3389/fendo.2019.00926>.

SUMMARY

BONE FORMATION MARKERS (N-TERMINAL PROPEPTIDE TYPE I PROCOLLAGEN, OSTEOCALCIN AND VITAMIN D) AS EARLY PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Masik N., Matviichuk M., Masik O.

National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

The aim of the work was to find out whether markers of bone formation can be early predictors of osteoporosis in patients with COPD.

The study involved 66 patients with COPD with disease duration from 10 to 30 years, age 53.59±12.83 years. 37 (66.06%) patients smoked, the pack / year index was (29.08±16.62). According to the results of CAT testing, all patients were divided into 4 clinical groups: GOLD I-IV. The content of serum markers of bone formation was determined: N-terminal procollagen type I propeptide (PINP), osteocalcin and vitamin D depending on the age and severity of COPD.

A decrease in all markers of bone formation was found with the age of patients and the severity of COPD. Thus, in patients under 45 years, the PINP level was 48.75% higher than in patients aged 75 and older (p<0.001). A significant relationship was established between the age of patients and the PINP level (r= -0.46; p<0.05). With GOLD I, a decrease in the PINP content was observed in 40.0% of patients, with GOLD II - 48.0%, GOLD III - in 45.0%, and with GOLD IV, such a decrease was in 66.67% of patients.

The level of osteocalcin decreased in patients with COPD of old age compared with the control by 2.72 times and in young people - by 1.88 times. With GOLD I, a decrease in osteocalcin

content was observed in 66.67%, with GOLD II - 89.0%, GOLD III - in 85.0%, and with GOLD IV, a decrease was observed in all (100%) patients.

The concentration of vitamin D was reduced in all patients with COPD, and severe vitamin D deficiency was diagnosed in 23.08% of patients under 45 years, in 70.59% of elderly patients, in 100% of elderly people. Among the representatives of GOLD IV, the level of vitamin D decreased by 1.75 times as compared with patients with GOLD I. A severe form of vitamin D deficiency was diagnosed in 46.67% of patients with GOLD I, 40.0% in GOLD II, 65.0% in GOLD III, and in 100% of patients with GOLD IV.

The data obtained indicate that with increasing age and increasing severity of COPD, the formation of markers of bone tissue formation is inhibited. These processes occur against the background of vitamin D deficiency. As a result of this imbalance, favorable conditions are created for the development of osteoporosis. Considering that the first signs of these disorders, in particular a decrease in the levels of vitamin D and osteocalcin, are diagnosed already with GOLD I, it can be argued that COPD is the leading factor.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoporosis, markers of bone tissue formation, N-terminal propeptide of type I procollagen, osteocalcin, vitamin D.

РЕЗЮМЕ

МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ (N-ТЕРМИНАЛЬНЫЙ ПРОПЕПТИД ПРОКОЛЛАГЕНА I ТИПА, ОСТЕОКАЛЬЦИН И ВИТАМИН D) КАК РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Масик Н.П., Матвийчук Н.В., Масик О.И.

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

Цель исследования - определить, являются ли маркеры костного формирования ранними предикторами остеопороза у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Обследовано 66 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) длительностью заболевания от 10 до 30 лет, в возрасте 53,59±12,83 лет. 37 (66,06%) пациентов курили, индекс пачко/лет составил 29,08±16,62. По результатам тестирования САТ всех больных разделили на 4 клинические группы: GOLD I-IV. Определяли содержание сывороточных маркеров образования кости: N-терминальный пропептид проколлагена первого типа (PINP), остеокальцин и витамин D в зависимости от возраста и тяжести ХОБЛ.

Установлено снижение всех маркеров формирования кости в зависимости от возраста больных и тяжести заболевания. У больных в возрасте до 45 лет уровень PINP был на 48,75% выше в сравнении с больными в возрасте 75 лет и старше ($p<0,001$). Установлена достоверная связь между возрастом больных и уровнем PINP ($r=-0,46$; $p<0,05$). При GOLD I снижение содержания PINP выявлено у 6 (40,0%) пациентов, при GOLD II – у 12 (48,0%), GOLD III – у 9 (45,0%) и при GOLD IV такое снижение было у 4 (66,67%) пациентов.

Уровень остеокальцина понизился у больных ХОБЛ старческого возраста в сравнении с контролем в 2,72 раз и лицами молодого возраста - в 1,88 раза. При GOLD I снижение

содержания остеокальцина наблюдалось у 10 (66,67%), при GOLD II – у 22 (89,0%), GOLD III - у 17 (85,0%) и при GOLD IV снижение было у всех 6 (100%) пациентов.

Концентрация витамина D была снижена у всех больных ХОБЛ, а тяжелый дефицит витамина D диагностирован у 23,08% пациентов в возрасте до 45 лет, у 70,59% больных пожилого возраста и у всех лиц старческого возраста. У представителей GOLD IV уровень витамина D был снижен в 1,75 раз в сравнении с больными GOLD I. Тяжелую форму дефицита витамина D диагностировали у 7 (46,67%) больных GOLD I, у 10 (40,0%) - GOLD II, у 13 (65,0%) - GOLD III и у всех пациентов GOLD IV.

Полученные данные свидетельствуют, что с увеличением возраста и усилением тяжести ХОБЛ отмечается угнетение образования маркеров формирования костной ткани. Эти процессы происходят на фоне дефицита витамина D. В результате такого дисбаланса создаются благоприятные условия для развития остеопороза. Учитывая, что первые признаки этих нарушений, в частности уменьшение уровней витамина D и остеокальцина, диагностируются уже при GOLD I – можно утверждать, что фактор ХОБЛ является ведущим.

რეზიუმე

ძვლოვანი ქსოვილის ფორმირების მარკერები (I ტიპის პროკოლაგენის N-ტერმინალური პოლიპეპტიდი, ოსტეოკალცინი და ვიტამინი D), როგორც ოსტეოპოროზის ადრეული პრედიქტორები პაციენტებში ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით

ნ.მასიკი, ნ.მატვიჩუკი, ო.მასიკი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა განსაზღვრა იმისა, თუ რამდენად წარმოადგენს ძვლოვანი ქსოვილის ფორმირების მარკერები ოსტეოპოროზის ადრეულ პრედიქტორებს პაციენტებში ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით (ფქოდ).

გამოკვლეულია 66 პაციენტი ფქოდ-ით, დაავადების ხანგრძლივობა – 10-30 წელი, პაციენტების ასაკი - 53,59±12,83 წელი. 37 (66,06%) პაციენტი ეწეოდა სიგარეტს, კოლოფიწლის ინდექსი - 29,08±16,62. CAT-ტესტირების შედეგების მიხედვით ყველა პაციენტი დაიყო 4 კლინიკურ ჯგუფად: GOLD I-IV. პაციენტის ასაკის და ფქოდ-ის სიმძიმის მიხედვით განისაზღვრა ძვლის წარმოქმნის შრატისმიერი მარკერები: I ტიპის პროკოლაგენის N-ტერმინალური პოლიპეპტიდი (PINP), ოსტეოკალცინი და ვიტამინი D.

დადგენილია ძვლის ფორმირების ყველა მარკერის შემცირება პაციენტების ასაკის და დაავადების სიმძიმისაგან დამოკიდებულებით. 45 წლამდე ასაკის პაციენტების PINP-ის დონე შეადგენდა 48,75%-ით მეტს 75 წლის და მეტი ასაკის პაციენტებთან შედარებით ($p<0,001$). დადგენილია სარწმუნო კავშირი პაციენტების ასაკსა და PINP-ის დონეს შორის ($r=-0,46$; $p<0,05$). GOLD I-ში PINP-ის შემცველობის შემცირება გამოუვლინდა 6 (40,0%) პაციენტს, GOLD II-ში - 12-ს (48,0%), GOLD III-ში - 9-ს (45,0%), GOLD IV-ში - 4-ს (66,67%).

ოსტეოკალცინის დონე ხანდაზმული ასაკის პაციენ-

ტეში ფქოდ-ით, საკონტროლოსთან შედარებით, შემცირდა 2,72-ჯერ, ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებთან შედარებით კი - 1,88-ჯერ. GOLD I-ში ოსტეოკალციონის შემცველობის შემცირება აღინიშნა 10 (66,67%) პაციენტში, GOLD II-ში - 22-ში (89,0%), GOLD III-ში - 17-ში (85,0%), GOLD IV-ში - ექვსივე (100%) პაციენტში.

ვიტამინი D-ს კონცენტრაცია შემცირებული იყო ყველა პაციენტში ფქოდ-ით, ხოლო ვიტამინი D-ს მიმე დეფიციტი დიაგნოსტირდა 45 წლამდე ასაკის პაციენტთა 23,08%-ში, ხანდაზმული ასაკის პაციენტების 70,59%-ში და მოხუცებულობითი ასაკის ყველა პაციენტში.

GOLD IV-ში ვიტამინი D-ს დონე შემცირებული იყო 1,75-ჯერ, GOLD I-თან შედარებით. ვიტამინი D-ს მიმე

დეფიციტი დიაგნოსტირდა: GOLD I-ში - 7 (46,67%) პაციენტში, GOLD II-ში - 10 (40,0%), GOLD III-ში - 13 (65,0%), GOLD IV-ში - ყველა პაციენტში.

მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ასაკის მატებასთან და ფქოდ-ის დამძიმებასთან ერთად აღინიშნება ძელოვანი ქსოვილის ფორმირების მარკერების წარმოქმნის დათრგუნვა. ეს პროცესები მიმდინარეობს ვიტამინ D-ს დეფიციტის ფონზე. ასეთი დისბალანსი ქმნის ხელსაყრელ პირობებს ოსტეოპოროზის განვითარებისათვის. იმის გათვალისწინებით, რომ ამ დარღვევების პირველი ნიშნები, კერძოდ - ვიტამინ D-ს და ოსტეოკალციონის დონის შემცირება, დიაგნოსტირდება უკვე GOLD I-ში, შეიძლება გაკეთდეს დასკვნა, რომ ფქოდ წარმოადგენს წამყვან ფაქტორს.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS

¹Kekenadze M., ²Kvirkvelia N., ¹Beridze M., ³Vashadze Sh., ¹Kvaratskhelia E.

¹Tbilisi State Medical University; ²P.Sarajishvili Institute of Neurology; ³Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

“Does it take place through simple propagation, extending gradually across the neuroglia?” [1] This is what French Neurologist -J.M Charcot has been questioning regarding amyotrophic lateral sclerosis progression in his lectures on the diseases of the nervous system in 1877. It's been 145 years since, even though many questions have been answered, the cause of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) remains today unknown for most of the patients with the disease. the aim of this article is to describe the clinical characteristics of Georgian ALS patients. ALS onset and progression vary greatly among individuals, so these data provide additional insight into the phenotypic differences within a national population. An understanding of symptoms of ALS onset may help clinicians make a quicker diagnosis, which could lead to earlier therapeutic interventions.

Material and methods. Overall 47 patients with ALS were investigated, among them 24 male (51.06%), 23 female (48.9%), aged 25-84 (Table 1) we documented clinical manifestations of the disease in those patients, age at diagnosis, Patient survey of clinical symptoms was taken using Mayo Clinic Lab. Neurology patient form, Cognitive changes assessed via Addenbrooke Cognitive Examination scale (ACE III), and frontal behavioral inventory, diagnosis of FTD was based on Strong criteria of FTD. Patient functional status was assessed with ALSFRS-R. Diagnosis of ALS was based on the new Gold coast criteria -incorporating progressive motor impairment documented by history or repeated clinical assessment, preceded by normal motor function, and presence of upper and lower motor neuron dysfunction in at least 1 body region, (with upper and lower motor neuron dysfunction noted in the same body region if only one body region is involved) or lower motor neuron dysfunction in at least 2 body regions, most importantly excluding other diseases.[7] All patients underwent nerve conduction studies and

needle electromyography, In patients with signs of dementia or suspicion of other diseases MRI of Head and Spine was done. Those with unexplained sensory signs or symptoms, abnormal nerve conduction studies, weakness in the distribution of individual motor nerves, or any abnormality on cervical or head MRI suggestive of an alternate diagnosis such as spinal stenosis or cervical myelopathy, multiple sclerosis were not included in the study. Patients diagnosed with conditions such as spinal muscular atrophy, Kennedy syndrome, monomelic amyotrophy, Hirayama syndrome, or multifocal motor neuropathy were excluded from the study.

Results and discussion. *Age of onset.* Recent studies have shown that the mean age of ALS onset is between 51 and 66 years [4]. When compared with patients from Asian countries, ALS usually strikes patients in Europe later in life. The greater age at ALS onset in Europe may be partly explained by the use of population-based studies [4,5] the mean age at ALS onset in Georgian was found to be 58.30 years, patients were aged 26 to 84 years, 63.8% of the patients were 50-69 years old (Table 1) ALS begins with nonspecific symptoms that can mimic those of other neuromuscular diseases. ALS diagnosis can therefore be delayed if a misdiagnosis occurs in the early stages. Due to the lack of valid diagnostic biomarkers, diagnostic delay is marked. ALS is diagnosed clinically through progressive symptoms, which takes time to demonstrate. According to recent studies, diagnostic delays typically range from 9 to 24 months in different populations [6,8,9]. According to our data, the average time to diagnose ALS was 6 to 15 months from onset of symptoms, key factors for diagnostic delay were referrals to specialists rather than neurologists, and consequent misdiagnosis resulting in unnecessary procedures, patients with a bulbar onset were diagnosed earlier than those with spinal onset.

Site of onset. The “Site of Onset” is defined as the part of the body where the patient first experienced symptoms of ALS, most of the time which is muscle weakness. Body parts are divided into three categories: 1) limb 2) bulbar and 3) truncal - involving neck, back or abdominal areas, breathing muscles. Classical -typical ALS involves simultaneous UMN and LMN signs, leading to gradual muscle weakness that moves from one body part to another in a propagating manner . Most commonly, it begins in one of three body regions (face, arm, or leg), it rarely begins in the muscles of the trunk or respiratory system. It might seem that the ALS phenotype is similar between populations, but there is a subtle difference in the clinical presentation across European registries.[3] Atypical phenotypes of ALS currently recognized include:

1. Progressive bulbar palsy (PBP)
2. Primary lateral sclerosis (PLS)
3. Progressive muscular atrophy (PMA)

- The progressive bulbar palsy affects only the muscles supplied by bulbar motor nuclei and the corticobulbar pathways. Both upper and lower motor neuron deficits are discernible.

- Progressive muscular atrophy is diagnosed when there is lower motor neuron involvement in one limb or region and clinical or electrophysiological evidence of involvement in an adjacent limb or region. When the syndrome affects at least two body regions, ALS can be diagnosed without UMN signs according to Gold Coast Criteria.

- Primary lateral sclerosis is characterized with upper motor neuron deficits without LMN involvement. It is possible to diagnose ALS if there is clinical or electrophysiological evidence that the lower motor neurons in at least one limb or body region are involved.[7]

- According to the site of onset and consequent propagation in body regions ALS is classified as follows :

- Flail arm syndrome (Vulpian-Bernhardt syndrome) brachial amyotrophic diplegia

- Flail leg syndrome (Marie-Patrikios) pseudopolyneuritic variant

- Bulbar onset

- Mills Variant (hemiplegic).

We assessed the clinical characteristics of ALS patients and classified them accordingly. Site of onset and ALS variants

among the 47 patients is presented in Table 2. 97.8% of patients had progressive muscle weakness before being diagnosed with ALS. Only in 2.1% (n-1) of patients symptoms started with UMN sign- Spasticity and has been diagnosed with Primary lateral Sclerosis, after two years of symptom onset LMN signs have appeared, and subsequently resembling typical ALS.

Almost 95% of participants had a “typical”ALS , defined as UMN and LMN signs in one region or more, and Only 2.1% - PLS , 4.3%- PMA demonstrating LMN deficits in two or more body regions with clinical examination or Electrophysiological studies. A significantly higher proportion of patients had limb onset weakness, in particular upper limb onset variant of ALS (UL-ALS), lower limb onset ALS (LL-ALS) coming to close second. In majority of patients propagaton manner was as follows: Ipsilateral Limb (UL or LL) to Contralateral Limb According to our study pseudopolyneuritic variant (Flail leg) and brachial amyotrophic diplegia (Flail arm) variant of ALS were not identified. For this we suggest a reason to be long term follow up of involved patients, and therefore more chance of spreading disease to different regions of the body. All of our patients with LL or UL onset later on developed deficits in bulbar, cervical, truncal or lumbar body regions, which categorizes them as “typical” ALS. Usually bulbar onset ALS progresses most rapidly and is characterized by the lowest survival rate (*2 years post diagnosis), and a markedly reduced quality of life[13,14] Our results indicate that approximately 1/4 of investigated patients had B-ALS (bulbar onset ALS). time from symptom onset and diagnosis was shorter than in LL-ALS and UL-ALS. Following symptoms were observed in B-ALS patients: gradual onset of difficulty with speech (dysarthria) and swallowing (dysphagia); breathing, excessive salivation, tongue atrophy and fasciculations, dysphonia -hoarseness of voice. One patient who presented with above mentioned symptoms in addition with brachial muscles atrophy and fasciculations demonstrated significant decrement after Repetitive Nerve stimulation (RNS) on Electrophysiological studies, subsequently specific antibodies were tested for differential diagnosis of Myasthenia Gravis (MG) ,which led to diagnosis of anti-MuSK (Muscle-specific tyrosine kinase) MG. An important lesson from this case is to rule out anti-MuSK MG, a disease which can talentedly mimic Bulbar onset ALS.

Table 1. Age at diagnosis and Gender ratio in ALS patients

Characteristic	n-47	%
Age at diagnosis		
18-39	4	8.5%
40-49	4	8.5%
50-59	11	23.4%
60-69	19	40.4%
70-79	6	12.7%
Gender		
Male	24	51%
Female	23	49%

Table 2. ALS Phenotypes in Georgian patients

Flail Leg Phenotypic Variant	UMN	LMN	n	%
Based on neuronal level				
Typical ALS	+	+	44	93.6%
PLS	++	-	1	2.1%
PMA	-	++	2	4.3%
PBP	+	+	0	0
Based on Somatic Region and site of onset				
Bulbar ALS			10	21.3%
UL-ALS			18	38.3%
LL-ALS			19	40.4%
Mill's (hemiplegic) variant			0	0
Flail Arm			0	0
Flail Leg			0	0

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; UMN, upper motor neuron; LMN, lower motor neuron; + typical to variable degree; ++ primary feature, - Not a feature, PLS- Primary Lateral sclerosis, PMA -Progressive muscular atrophy, PBP- Progressive Bulbar Palsy, UL-ALS- upper limb onset ALS, LL-ALS - Lower Limb onset ALS

Table 3. ALS Plus syndromes

Extrapyramidal Signs	n=47	%
	6	12,7
Autonomic Dysfunction	10	21,3
Cerebellar Dysfunction	4	8,5
No-ALS Plus	27	57,5

Frontotemporal dementia in ALS patients. Over the last two decades overlap between FTD and ALS became more evident. A view that ALS and FTD share a common biology and exist on the same pathological spectrum is worned out. Clinically, it is now recognized that up to 50% of ALS patients have some degree of cognitive or behavioral impairment[15,16]. The findings confirm that, together with ALS-FTD, these disorders can be considered progressive disorders that are part of a multisystem degenerative disorder. In addition, the single most common genetic cause of either ALS or FTD is mutation in C9ORF72, which is known to cause both diseases or a combination of both [17,18].

We have screened ALS patients for FTD, used addenbrooke's cognitive examination (ACE -III) to assess neuropsychological status and to identify cognitive impairment. The ACE encompassed tests of five cognitive domains: attention/orientation, memory, language, verbal fluency, and visuospatial skills. It is scored out of 100, with a higher score denoting better cognitive function. Cut-off score used is 83. The presence of frontotemporal atrophy, defined by MRI imaging, was a sensitive indicator of a frontotemporal lobar degeneration in ALS. Caregivers completed Frontal Behavioral Inventory- FBI -24 item inventory to assess behavior and personality changes associated with behavioral variant of frontotemporal dementia via caregiver report. While we were diagnosing ALS-FTD, we kept into account possible pitfalls in diagnosis due to comorbid conditions like: 1. other neurological conditions such as cerebrovascular disease 2. systemic conditions such as hypothyroidism or diabetes, 3. pharmacological conditions such as substance/drugs abuse or 4. psychiatric conditions such as depression, anxiety, psychosis [19]. Patients demonstrating above mentioned symptoms were excluded from study.

Frontotemporal dementia (FTD) was diagnosed in 6 patients (12.7%) whose symptoms were characterized by cognitive and behavioral dysfunction associated with changes in personal and social conduct. Within FTD patients memory and visuospatial abnormalities remained intact, which was a factor of differentiating FTD from different types of Dementia. Verbal Fluency, language was affected mostly, FTD patients demonstrating lack of fluent speech, Language difficulties. In accordance to FBI filed by caregiver - Patients diagnosed with FTD demonstrated 1. disinhibition (the patients behaved in a socially inappropriate manner, is overactive and distracted, and often exhibited binge eating behaviors), 2. apathy (The patient displayed apathy, inertia and loss of volition, distractibility) and 3. stereotypic behaviors (the patient performed stereotypic ritualistic behaviors). Neuroimaging -Head MRI -showed different levels of bilateral Frontotemporal atrophy in FTD patients. FTD developed later on after developing MND signs in most of the cases, only in one patient signs of frontotemporal dementia appeared two years before MND signs, characterized by inappropriate behavior, disinhibition, aggression and distractibility, our data proves that ALS and FTD are diseases of one continuum, with overlapping pathogenesis.

ALS- PLUS syndromes. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-Plus syndromes is considered as ALS with additional features such extrapyramidal signs, autonomic dysfunction, cerebellar degeneration, those atypical clinical manifestations we categorized into groups including: extrapyramidal features (Tremor, masked face, startled appearance, bradykinesia, rigidity, dystonia, and/or retropulsion), cerebellar features (ataxia and/or dysmetria) and autonomic dysfunction (excessive sweating, GI disturbances, Urinary disturbances).

ALS-Plus syndrome was found in 20 (42.5%) patients, demonstrating extrapyramidal disorders- 6 (12.7%), autonomic functioning disturbances -10 (21.3.8%) and cerebellar dysfunction 4 (8.5%), ALS-Plus syndrome was not found in 27(57.5%) patients diagnosed with ALS. Symptoms dominating atypical clinical features of ALS were: GI disturbances, in particular constipation, resting tremor and excessive sweating. To investigate additional symptoms of ALS we used Mayo clinic Laboratory Neurology Patient form, where the administrator of the form should indicate the presence of symptoms.

Results of our study confirm the notion of ALS being further more than only a disease of motor neurons. It is safe to say, disease has pathological features of degenerative multisystem disorder with predominance of motor neuron involvement. Implying that ALS-plus symptoms should be screened vigorously by neurologists and managed appropriately.

REFERENCES

1. Lectures on the diseases of the nervous system, delivered at La Salpêtrière by Charcot, J. M. (Jean Martin), 1825-1893
2. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1918-1929.
3. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, He RL, Huang HP. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jul;88(7):540-549. doi: 10.1136/jnnp-2016-315018.
4. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 81: 385–90
5. Dorst J, Chen L, Rosenbohm A, et al. Prognostic factors in ALS: a comparison & between Germany and China. *J Neurol* 2019; 266:1516 – 1525.
6. Jaime Raymond, Björn Oskarsson, Paul Mehta & Kevin Horton (2019) Clinical characteristics of a large cohort of US participants enrolled in the National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry, 2010–2015, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 20:5-6, 413-420, DOI: 10.1080/21678421.2019.1612435
7. Jeremy M. Shefner, Ammar Al-Chalabi, Mark R. Baker, Li-Ying Cui, Mamede de Carvalho, Andrew Eisen, Julian Grosskreutz, Orla Hardiman, Robert Henderson, Jose Manuel Matamala, Hiroshi Mitsumoto, Walter Paulus, Neil Simon, Michael Swash, Kevin Talbot, Martin T. Turner, Yoshikazu Ugawa, Leonard H. van den Berg, Renato Verdugo, Steven Vucic, Ryuji Kaji, David Burke, Matthew C. Kiernan, A proposal for new diagnostic criteria for ALS, *Clinical Neurophysiology*, Volume 131, Pages 1975-1978 doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005.
8. Longinetti E, Regodon Wallin A, Samuelsson K, et al. The Swedish motor & neuron disease quality registry. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degener* 2018; 19:528 – 537
9. Benjaminsen E, Alstadhaug KB, Gulsvik M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Nordland County, Norway, 2000 – 2015: prevalence, incidence, and clinical features. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degener* 2018; 19:522–527.
10. Hemiplegic Form of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) with Cognitive Changes: An Autopsy Study (P02.176) Ayushi Chugh, Mona Shahbazi, Dale Lange *Neurology* Feb 2013, 80 (7 Supplement) P02.176;
11. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Ampong MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*. 2009 Mar 24;72(12):1087-94. doi: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2.
12. Pradat PF, Bruneteau G. Quels sont les signes cliniques, classiques et inhabituels, devant faire évoquer une sclérose latérale amyotrophique? Classical and atypical clinical features in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S17-4S24.
13. Shellikeri S, Karthikeyan V, Martino R, et al. The neuropathological signature of bulbar-onset ALS: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;75:378-392.
14. Goldstein LH, Atkins L, Leigh PN. Correlates of Quality of Life in people with motor neuron disease (MND) *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord*. 2002;3(3):123–9.
15. Ferrari R, Kapogiannis D, Huey ED, Momeni P. FTD and ALS: a tale of two diseases. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(3):273-294.
16. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1077-9. doi: 10.1212/wnl.59.7.1077.
17. Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Schymick, J. C., Laaksovirta, H., van Swieten, J. C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A. M., Kaganovich, A., Scholz, S. W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D. W., Hernandez, D.G., Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257–268. doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010
18. DeJesus-Hernandez, Mariely et al. “Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS.” *Neuron* vol. 72,2 (2011): 245-56. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.011
19. Strong, Michael J., Grace, Gloria M., Freedman, Morris, Lomen-Hoerth, Cathy, Woolley, Susan, Goldstein, Laura H., Murphy, Jennifer, Shoesmith, Christen, Rosenfeld, Jeffery, Leigh, P. Nigel, Bruijn, Lucie, Ince, Paul and Figlewicz, Denise (2009) ‘Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis’, *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10:3, 131-146.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ALS IN GEORGIAN PATIENTS

¹Kekenadze M., ²Kvirkvelia N., ¹Beridze M., ³Vashadze Sh., ¹Kvaratskhelia E.

¹Tbilisi State Medical University; ²Sarajishvili Institute of Neurology; ³Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia

Amyotrophic Lateral sclerosis (ALS) is a fatal progressive neurodegenerative disease that affects the upper and lower motoneurons. The disease is characterized by a plethora of neurological symptoms. There is a lot of information in the medical literature about ALS phenotypes, but the clinical diversity of ALS has not been studied in the Caucasus region and a unified clinical picture has not been conclusively established. In this regard, it is very important to study the symptoms among patients with ALS in Georgia. From 2018 to 2021, we examined 47 patients with ALS living in Georgia from different parts of the country, 23 - female, 24 - male, diagnosed based on clinical picture, electromyographic studies (AWAJI) and who met the EL ESCORIAL -Revised criteria. Also clinical symptom studies were conducted using the Mayo Clinic Laboratory Neurological Questionnaire. Cognitive changes were assessed using Adden-

brooke's Cognitive Examination scale (ACE III) and the Frontal Behavioral Questionnaire, the patient's quality of life was assessed by ALSFRS-R.

Patients were 26 to 84 years old, the age of onset of the disease was 58-60 years in men, 55-57 years in women. The bulbar type was observed in 21.3%, the upper limb type in 38.3% and the lower limb type in 40.4%. Frontotemporal dementia (FTD), diagnosed in 6 patients (12.7%). No reliable correlation was found between the forms of ALS and FTD.

The results of the study showed that ALS is a multisystem disease and is not limited to damage to motoneurons. It is safe to say that ALS has characteristics of polysystemic degeneration, with the predominance of motorneuron damage. Therefore, we consider it advisable to screen all patients with ALS for additional symptoms with a focus on the examination of cognitive function, which ensures the proper management of the disease in the future.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, neurodegeneration.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ БОКОВЫМ АМИОТРОФИЧЕСКИМ СКЛЕРОЗОМ В ГРУЗИИ

¹Кекенадзе М.Д., ²Квириквелия Н.Б., ¹Беридзе М.З.,
³Вашадзе Ш.Г., ¹Кварацхелия Э.Б.

¹Тбилисский государственный медицинский университет;
²Институт неврологии им. П. Сарадживили; ³Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Грузия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание со смертельным исходом, поражающее верхние и нижние мотонейроны. Заболевание характеризуется множеством неврологических симптомов. В медицинской литературе имеется достаточно информации о фенотипах БАС, однако в Кавказском регионе клиническое разнообразие БАС не изучалось и единая клиническая картина окончательно не установлена. В связи с этим весьма значимо изучить симптомы у пациентов с БАС в Грузии. С 2018 по 2021 гг. обследовано 47 пациентов с БАС, проживающих в Грузии из разных ее частей: 23 женщины, 24 мужчин, диагноз которых поставлен на основании клинической картины, электромиографических исследований и которые соответствовали пересмотренным критериям GOLD COAST. Проведены исследования клинических симптомов с использованием неврологического опросника лаборатории Mayo Clinic. Когнитивные изменения оценивались с использованием шкалы когнитивного обследования Адденбрука (ACE III) и фронтального поведенческого опросника, качество жизни пациентов оценивалось с помощью ALSFRS-R.

Возраст пациентов составил 26-84 лет, начало заболевания у мужчин 58-60 лет, у женщин 55-57 лет. Бульбарный тип наблюдался у 21,3%, тип верхней конечности - у 38,3%, тип нижней конечности - у 40,4%. Лобно-височная деменция (ЛВД) диагностирована у 6 (12,7%) пациентов. Достоверной корреляции между формами БАС и ЛВД не обнаружено.

Результаты исследования показали, что БАС является мультисистемным заболеванием и не ограничивается повреждением мотонейронов. Можно с уверенностью сказать, что БАС имеет характеристики полисистемной дегенерации

с преобладанием повреждения мотонейронов. Авторы считают целесообразным обследовать всех пациентов с БАС на дополнительные симптомы с акцентом на исследование когнитивных функций, что обеспечит соответствующее лечение заболевания в будущем.

რეზიუმე

საქართველოში გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზით დაავადებულ პაციენტთა კლინიკური მახასიათებლები

¹მ.კეკენაძე, ²ნ.კვირიკველია, ¹მ.ბერიძე, ³შ.ვაშაძე,
¹ე.კვარაცხელია

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;
²პ.სარაჯივილის სახ. ნევროლოგიის ინსტიტუტი;
³ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

გვერდითი ამიოტროფული სკლეროზი (გას) არის ფატალური პროგრესული ნეიროდეგენერაციული დაავადება, რომელიც აზიანებს ზედა და ქვედა მოტონეირონებს. დაავადება გამოირჩევა მრავალფეროვანი ნევროლოგიური სიმპტომებით. სამედიცინო ლიტერატურაში არსებობს საკმაოდ ინფორმაცია გასის ფენოტიპების შესახებ, მაგრამ გას-ის კლინიკური მრავალფეროვნება არ არის შესწავლილი კავკასიის რეგიონში და არ არის საბოლოოდ ჩამოყალიბებული ერთიანი კლინიკური სურათი. ამ მხრივ მეტად აქტუალურია საქართველოში გას-ით დაავადებულ პაციენტებში სიმპტომების შესწავლა. 2018 წლიდან 2021 წლამდე გამოკვლეულია საქართველოში მცხოვრები გას-ით დაავადებული 47 პაციენტი ქვეყნის სხვადასხვა კუთხიდან: 23 ქალი და 24 მამაკაცი; დიაგნოზი ეყარებოდა კლინიკურ, ელექტრომოგრაფიულ გამოკვლევებს და აკმაყოფილებდა GOLD COAST კრიტერიუმებს. ასევე კლინიკური სიმპტომების შესწავლა ჩატარდა მაიოს კლინიკის ლაბორატორიის ნევროლოგიური კითხვარის გამოყენებით. კოგნიტიური ცვლილებები შეფასდა ადენბრუკის კოგნიტიური სკალით (ACE III) და ფრონტალური ქცევითი კითხვარით, პაციენტების ცხოვრების ხარისხი - ALSFRS-R-ით.

პაციენტები იყვნენ 26-დან 84 წლამდე, დაავადების დაწყების ასაკი მამაკაცებში იყო 58-60 წელი, ქალებში - 55-57 წელი. ბულბური ფორმა დაფიქსირდა 21,3%-ში, ზედა კიდურის ფორმა - 38,3%-ში და ქვედა კიდურის ფორმა - 40,4%-ში. ფრონტალური დემენცია (ფტდ) დიაგნოზირებულია 6 (12,7%) პაციენტში. ფტდ-სა და გას-ის ფორმებს შორის სარწმუნო კორელაცია არ გამოვლინდა.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ გას მულტისისტემური დაავადებაა და არ შემოიფარგლება მხოლოდ მოტონეირონების დაზიანებით. თამამად შეიძლება ითქვას, რომ გას-ს აქვს პოლისისტემური დეგენერაციისათვის დამახასიათებელი თავისებურებები, მოტონეირონების დაზიანების უპირატესობით. აქედან გამომდინარე, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია, რომ ყველა გას-ით დაავადებულ პაციენტს ჩაუტარდეს გას-ის დამატებითი სიმპტომების სკრინინგი, აქცენტით კოგნიტიური ფუნქციის გამოკვლევაზე, რაც განაპირობებს შემდგომში დაავადების სწორ მენეჯმენტს.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У HBeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Хелемендик А.Б., Рябоконе Е.В., Рябоконе Ю.Ю.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Хронический гепатит В (ХГВ) остается глобальной медико-социальной проблемой, являясь причиной развития и прогрессирования HBV-ассоциированных цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [9,14,16,29]. Естественное течение ХГВ характеризуется значительной вариабельностью. На сегодняшний день существует несколько международных рекомендаций по мониторингу этих пациентов [16], однако только в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени применяется дифференцированный подход к мониторингу больных ХГВ с различным HBeAg-статусом во взаимосвязи с морфологическими изменениями в печени и вирусной нагрузкой [20].

Иммунопатогенетические закономерности ХГВ по сей день изучаются. Особого внимания заслуживает выяснение иммунопатогенетических изменений, в частности цитокиновой регуляции, у HBeAg-негативных пациентов [11, 20]. К цитокинам, играющим ведущую роль в формировании противовирусной защиты, относятся фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и интерферон гамма (IFN- γ), которые являются критическими для вирусного клиренса в острой фазе HBV-инфекции [3,21], однако при ХГВ нарушение их продукции и функционирования связывают с нарушением иммунного контроля над репликацией возбудителя и прогрессированием морфологических изменений в печени [12,22,23]. IFN- γ является ключевым регуляторным цитокином, который играет значимую роль в противовирусной защите, проявляет антипролиферативное и противоопухолевое действие, имеет многочисленные иммуномодулирующие эффекты, в частности усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и NK-клетками, при этом способен одновременно селективно повышать резистентность нормальных клеток к цитопатическим эффектам NK [19]. IFN- γ секретируется активированными CD4 + и CD8 + Т-клетками, а также активированными NK-клетками [18,27] и играет немаловажную роль в регуляции клеточных иммунных реакций и может быть основным посредником в нецитолитическом контроле при вирусных инфекциях, в том числе HBV [5,15]. Темпы прогрессирования фиброза печени у больных ХГВ во многом обусловлены способностью иммунной системы контролировать репликацию вируса [2, 13]. При этом в патогенезе фиброобразования при ХГВ ведущую роль выполняют цитокины, среди которых значительное внимание уделяется TNF- α , который с одной стороны считается индуктором пролиферации гепатоцитов и регенерации печени, а с другой - при длительном течении болезни принимает участие в прогрессировании фибротических изменений в печени [12].

В настоящее время продолжается изучение иммунопатогенеза прогрессирования морфологических изменений в печени при ХГВ с учетом взаимосвязей изменений показателей цитокиновой регуляции с параметрами вирусной репликации. С появлением неинвазивных методов диагностики фиброза печени появилась возможность широкого

применения их в клинической практике для оценки морфологических изменений в печени, в том числе динамики заболевания [8,10]. Исходя из вышесказанного, целесообразно проведение оценки взаимосвязей иммунологических показателей, уровня вирусной нагрузки и степени выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов у HBeAg-негативных больных ХГВ.

Цель исследования – определить взаимосвязь изменений содержания цитокинов TNF- α и IFN- γ в сыворотке крови со степенью выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В.

Материал и методы. В исследование включено 55 HBeAg-негативных больных ХГВ, которые находились на диспансерном наблюдении в Комунальном неприбыльном предприятии «Областная инфекционная клиническая больница» Запорожского областного совета в возрасте от 20 до 78 лет, из них женщин - 20 (36,4%), мужчин - 35 (63,6%). Согласно клинко-эпидемиологическим данным, медиана продолжительности ХГВ составила 7 [3, 19] лет, а по данным лабораторного подтверждения 4 [1,10] г. Все пациенты включены в исследование по случайному признаку и с информированным согласием. Для определения степени выраженности фибротических и некрозо-воспалительных изменений в ткани печени применены неинвазивные методы. Степень фиброза у 46 (83,6%) пациентов определена по результатам эластометрии, у 9 (16,4%) проведен фибротест. Некрозо-воспалительная активность у 15 (27,3%) больных оценена на основании актитеста, у 40 (72,7%) - по уровню повышения АЛАТ в сыворотке крови по классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). У всех больных методом полимеразной цепной реакции определено количественное содержание HBV-DNA в крови, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определены HBeAg и anti-HBe, количественное содержание фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) (Elabscience, США) и интерферона гамма (IFN- γ) (Invitrogen, Австрия). Иммуноферментные исследования проведены на базе Учебно-лабораторного центра Запорожского государственного медицинского университета. Для оценки изменений содержания TNF- α и IFN- γ в сыворотке крови сформирована контрольная группа, состоящая из 30 здоровых лиц.

Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). Для оценки достоверности различий между количественными признаками в независимых группах применяли критерий Манна-Уитни, между качественными признаками - метод χ^2 . Корреляционный анализ проводили с помощью корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. По результатам анализа среди HBeAg-негативных больных ХГВ преобладали пациенты с начальными стадиями фиброза печени F 0-1 - 61,8% (34 из 55) и слабо выраженной некрозо-воспалительной активно-

стью А 0-1 - 87,3% (48 из 55). Соответственно, пациентов со стадиями фиброза печени F 2-4 было 21 (38,2%), а больных с активностью А 2-3 - 7 (12,7%). Проведенный анализ частоты сероконверсии HBeAg/anti-HBe показал зависимость частоты сероконверсии от степени выраженности фибротических изменений в печени, в частности при наличии начальных стадий фиброза печени положительные anti-HBe в сыворотке крови выявлялись у 100% больных против 85,7% пациентов со стадиями F 2-4 ($\chi^2=5,14$, $p<0,05$). При этом частота выявления anti-HBe в сыворотке крови HBeAg-негативных больных не зависела от степени некрозо-воспалительной активности в печени по данным неинвазивных тестов (рис. 1).

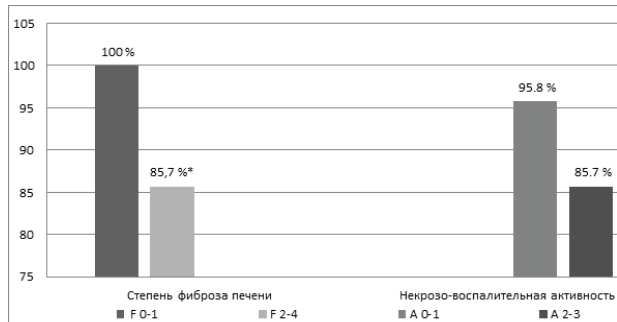


Рис. 1. Частота сероконверсии HBeAg/anti-HBe у HBeAg-негативных пациентов с разной степенью морфологических изменений в печени по результатам неинвазивных тестов (%). * - разница достоверна в сравнении с HBeAg-негативными больными со стадиями фиброза печени F 0-1, $p<0,05$

Проведенный анализ взаимосвязи уровня вирусной нагрузки со степенью выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов установил, что у HBeAg-негативных пациентов существует достоверная взаимосвязь частоты выявления вирусной нагрузки HBV-DNA >20000 IU/ml со степенью выраженности

некрозо-воспалительной активности, что подтверждается обнаружением указанного уровня вирусной нагрузки в 2,7 раза чаще при наличии некрозо-воспалительной активности А 2-3 в сравнении с А 0-1 (57,1% против 20,8%, $\chi^2=4,24$, $p<0,05$). При этом статистически значимая ($p>0,05$) взаимосвязь зависимости вирусной нагрузки от степени выраженности фибротических изменений у HBeAg-негативных больных ХГВ не установлена (рис. 2).

В результате анализа содержания TNF- α в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ показано, что количество данного цитокина оказалось достоверно выше у пациентов всех исследуемых групп, чем у здоровых лиц ($p<0,05$). Следует отметить, что уровень повышения этого показателя в определенной степени зависел от степени выраженности морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов. Так, содержание TNF- α в сыворотке крови больных с некрозо-воспалительной активностью А 2-3 в 2,2 раза превышал соответствующий показатель пациентов с активностью А 0-1. Проведенный анализ содержания IFN- γ в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ показал отсутствие статистически значимой разницы как по сравнению со здоровыми людьми, так и при сравнении между собой показателей больных с различной степенью выраженности фиброза и некрозо-воспалительных изменений в печени (таблица).

Проведенный корреляционный анализ позволил подтвердить взаимосвязь иммунологических показателей и уровня вирусной нагрузки с лабораторными показателями, которые отражают функциональное состояние печени у HBeAg-негативных больных ХГВ. Так, установлены корреляции уровня вирусной нагрузки с количеством тромбоцитов ($r=0,31$, $p=0,02$), активностью щелочной фосфатазы ($r=0,27$, $p=0,04$), а также между содержанием TNF- α и уровнем общего билирубина ($r=0,28$, $p=0,04$), содержанием IFN- γ и количеством тромбоцитов ($r=-0,28$, $p=0,03$).

Согласно данным современной литературы, среди боль-

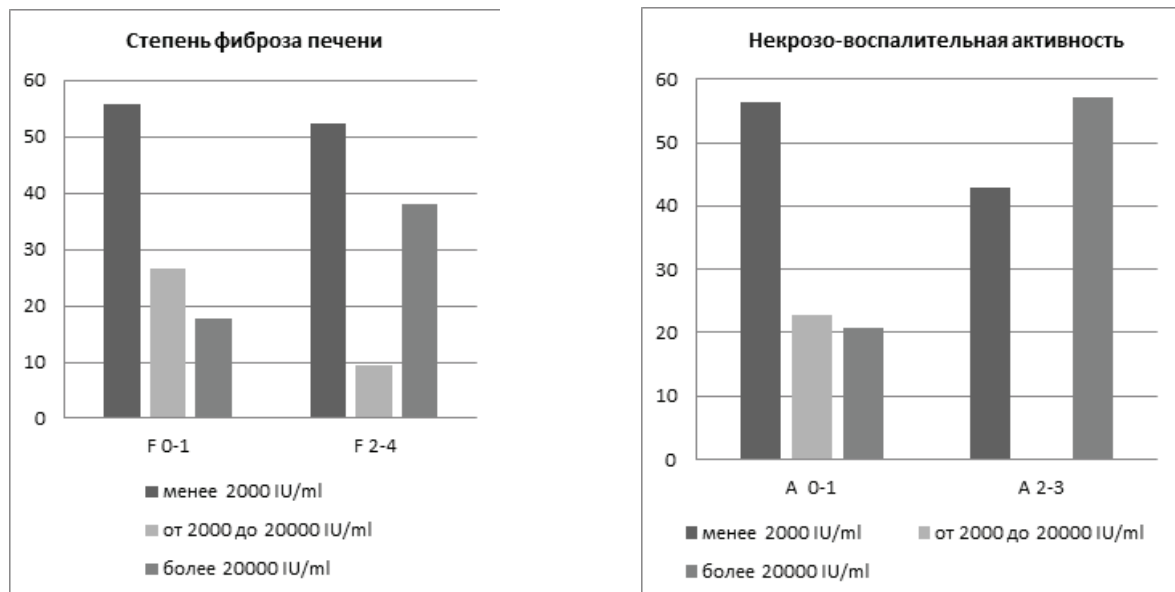


Рис. 2. Уровень вирусной нагрузки у HBeAg-негативных больных ХГВ в зависимости от степени выраженности морфологических изменений в печени.

* - разница достоверна в сравнении с больными с некрозо-воспалительной активностью А 0-1 в печени $p<0,05$

Таблица. Содержание TNF-α и IFN-γ в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ в зависимости от степени морфологических изменений в печени по данным неинвазивных тестов Me [Q24; Q75]

Показатели	Здоровые люди (n=30)	HBeAg-негативные больные ХГВ (n=55)	
Степень выраженности фиброза печени			
TNF-α, пг/мл	2,6 [0,04;3,02]	F 0-1 (n=34)	F 2-4 (n=21)
		4,42 [3,02; 5,4] *	4,93 [3,5; 6,37] *
IFN-γ, пг/мл	0,08 [0,06;0,2]	0,1 [0,06;0,14]	0,1 [0,06;0,4]
Степень выраженности некрозо-воспалительных изменений в печени			
TNF-α, пг/мл	2,60 [0,04;3,02]	A 0-1 (n=48)	A 2-3 (n=7)
		4,39 [3,02; 5,89] *	5,80 [4,43;14,98] *
IFN-γ, пг/мл	0,08 [0,06;0,2]	0,1 [0,06;0,14]	0,1 [0,04;0,4]

примечания: * - разница достоверна в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$)

ных ХГВ преобладают пациенты, которые являются HBeAg-негативными [21,22]. Такие изменения в структуре больных ХГВ на современном этапе имеют два основных объяснения: с одной стороны, уменьшение среди заболевших лиц молодого возраста за счет проведения обязательной вакцинации и, соответственно, увеличением доли пациентов старших возрастных групп, у которых при длительном естественном течении ХГВ состоялась сероконверсия с появлением anti-HBe [4,30]; с другой стороны, не исключают появление мутации в участке pre-core / core с последующей потерей возможности экспрессии HBeAg при сохранении высокой репликативной активности HBV [1,4,30]. HBeAg-негативный ХГВ может иметь нестабильное течение с сохранением некрозо-воспалительных изменений в печени и уровня вирусной нагрузки выше 2000 IU/ml [24]. Полученные в нашем исследовании данные также в определенной степени демонстрируют нестабильность течения HBeAg-негативного ХГВ, а именно у HBeAg-негативных пациентов при наличии некрозо-воспалительной активности А 2-3 степени в 2,7 раза чаще ($p < 0,05$), чем при наличии А 0-1, отмечалась вирусная нагрузка выше 20000 IU/ml.

Особенности иммунопатогенетических механизмов прогрессирования морфологических изменений в печени HBeAg-негативных больных ХГВ по сей день изучаются. Известно, что в прогрессировании фибротических изменений в печени ведущую роль играют цитокины, при этом особое внимание заслуживают цитокины, имеющие про-воспалительные и профиброгенные свойства, в частности TNF-α и IFN-γ [7, 28]. По данным исследователей [7,28], уровень повышения TNF-α в сыворотке крови коррелирует с тяжелым фиброзом печени и более выраженным воспалением. Полученные нами данные также демонстрируют высокий уровень TNF-α в сыворотке крови больных ХГВ, который при наличии F 2-4 в 1,9 раз, а при наличии А 2-3 в 2,2 раза превышает соответствующий показатель здоровых лиц. При этом согласно результатам проведенного исследования статистически значимых изменений содержания IFN-γ в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ в сравнении со здоровыми лицами не зафиксировано ($p > 0,05$). Вероятно, в условиях длительного течения заболевания и сероконверсии HBeAg/anti-HBe, которая отмечалась у подавляющего большинства больных, произошла стабилизация уровня IFN-γ в сыворотке крови. Данные современной литературы свидетельствуют, что IFN-γ может контролировать посттранскрипционную репликацию HBV, ингибировать образование нуклеокапсида HBV при репликации вируса и подавлять биосинтез

HBeAg [25,26]. К тому же существуют экспериментальные работы, которые *in vitro* демонстрируют ингибирование транскрипционной активности core промотора HBV под действием IFN-γ и TNF-α [17].

Выводы.

- У HBeAg-негативных больных ХГВ частота выявления сероконверсии HBeAg/anti-HBe взаимосвязана со степенью выраженности фиброза печени, в частности при наличии фиброза печени F 2-4 степени частота сероконверсии ниже в сравнении с пациентами с F 0-1 (85,7% против 100%, $p < 0,05$).
- У HBeAg-негативных пациентов вирусная нагрузка выше уровня HBV-DNA > 20000 IU/ml взаимосвязана с высокой степенью выраженности некрозо-воспалительной активности, в частности при наличии активности А 2-3 отмечается у 57,1% против 20 8% больных с А 0-1 ($p < 0,05$).
- Содержание TNF-α в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ независимо от степени выраженности морфологических изменений в печени, по данным неинвазивных тестов выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), и по данным неинвазивных тестов не имеет достоверной взаимосвязи со степенью выраженности морфологических изменений в печени. Содержание IFN-γ в сыворотке крови HBeAg-негативных больных ХГВ статистически не отличается от показателей у здоровых лиц.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexopoulou A., Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. World journal of gastroenterology. 2014; 20(24): 7644–7652. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7644>
- Arzumanyan A., Reis H.M., Feitelson M.A. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Cancer. 2013; 13(2): 123–135. <http://doi.org/10.1038/nrc3449>
- Baumert T.F., Thimme R., von Weizsäcker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2007; 13: 82–90.
- Busca A., Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. Virol J. 2014; 11(22). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-22>
- Chisari F.V., Isogawa M., Wieland S.F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. Pathologie-biologie. 2010; 58(4): 258–266. DOI: 10.1016/j.patbio.2009.11.001.
- Colombatto P., Barbera C., Bortolotti F., et. al. HBV pre-core mutant in genotype-D infected children is selected during HBeAg/anti-HBe seroconversion and leads to HBeAg negative chronic hepatitis B in adulthood. J Med Virol. 2018; 90(7): 1232-1239.

7. Deng Y. Q., Zhao H., Ma A. L., Zhou J. Y., Xie S. B., Zhang X. Q., Zhang D. Z., Xie Q., Zhang G., Shang J., Cheng J., Zhao W. F., Zou Z. Q., Zhang M. X., Wang G. Q.; China HepB Related Fibrosis Assessment Research Group. Selected Cytokines Serve as Potential Biomarkers for Predicting Liver Inflammation and Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients With Normal to Mildly Elevated Aminotransferases. 2015; 94(45). e2003. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002003>
8. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. European Association For The Study Of The Liver. Journal of Hepatology. 2015; 63 (1):. 237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
9. World Health Organization [Internet]. Hepatitis B. 2020. [cited 2021 5 September 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
10. Jieanu C. F., Ungureanu B. S., Săndulescu D. L., Gheonea I. A., Tudorașcu D. R., Ciurea M. E., Purcărea V. L. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. Journal of medicine and life. 2015; 8(3): 285–290.
11. Lang T., Lo C., Skinner N., et al. The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the Toll-like receptor signaling pathway. J. Hepatol. 2011; 55 (4): 762–769. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.042>
12. Larrubia J.R., Benito-Martínez S., Miquel-Plaza J., Sanz-De-Villalobos E., GonzálezMateos F., Parra T. Cytokines – their pathogenic and therapeutic role in chronic viral hepatitis. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101(5): 343–351. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082009000500006>
13. Mitra B., Thapa R.J., Guo H., Block T.M. Host functions used by hepatitis B virus to complete its life cycle: Implications for developing host-targeting agents to treat chronic hepatitis B. Antiviral Res. 2018; 158: 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.08.014>
14. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2018; 3(6): 383–403. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6)
15. Qi S., Cao B., Jiang M., Xu C., Dai Y., Li K., Wang K., Ke Y., Ning T. Association of the -183 polymorphism in the IFN-gamma gene promoter with hepatitis B virus infection in the Chinese population. J Clin Lab Anal. 2005; 19(6): 276-81. doi: 10.1002/jcla.20090.
16. Riabokon O. V., Khelemendyk A. B., Riabokon Yu. Yu. Monitoring of patients with chronic hepatitis B without liver cirrhosis while determining the tactics of treatment. Pathologia. 2018; 15 (2): 215–220. <http://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141428>
17. Romero R., Lavine J.E. Cytokine inhibition of the hepatitis B virus core promoter. Hepatol. 1996; 23: 17-23.
18. Sun X.R., Wu J., Tang K.F. The interferon-gamma (IFN- γ) +874T allele reduces the risk of hepatitis B infection in an Asian population. J Viral Hepat. 2014; 21(4): 281-287. doi: 10.1111/jvh.12140.
19. Sun Y., Lu Y., Li T., Xie L., Deng Y., Li S., Qin X. Interferon Gamma +874T/A Polymorphism Increases the Risk of Hepatitis Virus-Related Diseases: Evidence from a Meta-Analysis. PLOS ONE. 2015; 10(5): e 0121168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121168>
20. Terrault N.A., Lok A.S., McMahon B.J., et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatology. 2018; 67 (4): 1560-1599. <http://doi.org/10.1002/hep.29800>
21. Thimme R., Wieland S., Steiger C., Ghayeb J., Reimann K.A., Pucell R.H., et al. CD8⁺ T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. J Virol. 2003; 77: 68–76.
22. Vierling J.M. The immunology of hepatitis B. Clin Liver Dis. 2007; 11: 727–59.
23. Wang H., Luo H., Wan X., Fu X., Mao Q., Xiang X., et al. TNF- α /IFN- γ profile of HBV-specific CD4 T cells is associated with liver damage and viral clearance in chronic HBV infection. Journal of Hepatology. 2020; 72(1): 45-56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.024>
24. Wang W. T., Zhao X. Q., Li G. P., Chen Y. Z., Wang L., Han M. F., et al. Immune response pattern varies with the natural history of chronic hepatitis B. World journal of gastroenterology. 2019; 25(16): 1950–1963. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i16.1950>
25. Wu J.F., Hsu H.Y., Ni Y.H., Chen H.L., Wu T.C., Chang M.H. Suppression of furin by interferon-c and the impact on hepatitis B virus antigen biosynthesis in human hepatocytes. Am J Pathol. 2012; 181(1): 19–25.
26. Xia Y., Stadler D., Lucifora J., Reisinger F., Webb D., Hösel M., et al. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. Gastroenterology. 2016; 150(1): 194-205. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.026. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416327.
27. Yang P.L., Althage A., Chung J., Maier H., Wieland S., Isogawa M., Chisari F.V. Immune effectors required for hepatitis B virus clearance. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107(2):798-802. doi: 10.1073/pnas.0913498107.
28. Yao Q. Y., Feng Y. D., Han P., Yang F., Song G. Q. Hepatic microenvironment underlies fibrosis in chronic hepatitis B patients. World journal of gastroenterology. 2020; 26(27): 3917–3928. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i27.3917>
29. Zhang Y., Zhang H., Elizabeth A., Liu X.Q. Epidemiology of Hepatitis B and Associated Liver Diseases in China. Chinese Medical Sciences Journal. 2013; 27(4): 243-248. [http://doi.org/10.1016/s1001-9294\(13\)60009-7](http://doi.org/10.1016/s1001-9294(13)60009-7)
30. Zou Z.Q., Wang L., Wang K., Yu J.G. Innate immune targets of hepatitis B virus infection. World J Hepatol. 2016; 8(17): 7167-25. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i17.716>

SUMMARY

FEATURES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS, LEVEL OF VIRAL LOAD AND SEVERITY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER ACCORDING TO NON-INVASIVE TESTS IN HBeAg--NEGATIVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B

Khelemendyk A., Riabokon E., Riabokon Yu.

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Aim - to investigate the relationship between immunological parameters, level of viral load and severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B.

The study included 55 HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B. Age of patients was from 20 to 78 years. There were 20 women and 35 men. Quantitative content of HBV-DNA, HBeAg and anti-HBe, TNF- α and IFN- γ was determined in all

patients' blood. Statistical processing was performed in Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPBZ804I382130ARCN10-J).

The study found an association between HBeAg/anti-HBe seroconversion and severity of liver fibrosis. It is shown that in the presence of liver fibrosis F 2-4 degree the frequency of seroconversion is lower compared with HBeAg-negative patients with F 0-1 (85,7 % vs. 100 %, $p < 0,05$). The association of viral load above HBV-DNA >20000 IU/ml with a high degree of necro-inflammatory activity has also been shown. In HBeAg-negative patients in the presence of activity A 2-3 viral load $>20,000$ IU/ml is detected in 57,1 % against 20,8 % of patients with A 0-1 ($p < 0,05$). However, it was shown that in HBeAg-negative patients with chronic HBV, TNF- α level in serum, regardless of the severity of morphological changes in the liver is higher, and IFN- γ level is not statistically different from that of healthy people.

In HBeAg-negative patients with CHB the detection rate of HBeAg / anti-HBe seroconversion is significantly higher in fibrosis F 0-1. The viral load above the HBV-DNA level $>20,000$ IU / ml has a relationship with necroinflammatory activity, significantly higher with A 2-3. The TNF- α content is higher than in healthy people ($p < 0,05$), and has no significant relationship with the severity of morphological changes in the liver according to non-invasive tests. The content of IFN- γ in the blood serum of HBeAg-negative patients with CHB does not statistically differ from those of healthy people.

Keywords: chronic hepatitis B, HBeAg-negative, liver fibrosis.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ, УРОВНЕМ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ НЕИНВАЗИВНЫХ ТЕСТОВ У HBeAg-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Хелемендик А.Б., Рябоконе Е.В., Рябоконе Ю.Ю.

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель исследования - определить взаимосвязи между иммунологическими показателями, уровнем вирусной нагрузки и степенью выраженности морфологических изменений в ткани печени по данным неинвазивных тестов у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В.

Обследованы 55 HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В (ХГВ) в возрасте 20-78 лет, женщин - 20, мужчин - 35. У всех больных в крови определено количественное содержание HBV-DNA, HBeAg и anti-HBe, TNF- α и IFN- γ . Статистическая обработка проведена в программе Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPBZ804I382130ARCN10-J).

По результатам проведенного исследования установлена взаимосвязь сероконверсии HBeAg/anti-HBe со степенью выраженности фиброза печени. Показано, что при наличии фиброза печени F 2-4 степени частота сероконверсии ниже, чем у HBeAg-негативных больных с F 0-1 (85,7% против 100%, $p < 0,05$). Доказана взаимосвязь вирусной нагрузки выше уровня HBV-DNA >20000 IU/ml с высокой степенью выраженности некрозо-воспалительной активности. У HBeAg-негативных пациентов при на-

личии активности А 2-3 вирусная нагрузка >20000 IU/ml отмечалась у 57,1% против 20,8% больных с А 0-1 ($p < 0,05$). Показано, что у HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В содержание TNF- α в сыворотке крови, независимо от степени выраженности морфологических изменений в печени, выше, а содержание IFN- γ статистически не отличается от показателя здоровых лиц.

У HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В частота выявления сероконверсии HBeAg/anti-HBe достоверно выше при фиброзе F 0-1. Вирусная нагрузка выше уровня HBV-DNA >20000 IU/ml находится во взаимосвязи с некроз-воспалительной активностью и достоверно выше при А 2-3. Содержание TNF- α выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$) и по данным неинвазивных тестов не имеет достоверной взаимосвязи со степенью выраженности морфологических изменений в печени. Содержание IFN- γ в сыворотке крови HBeAg-негативных больных хроническим гепатитом В статистически не отличается от показателей здоровых лиц.

რეზიუმე

იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ურთიერთკავშირის თავისებურებანი, ვირუსული დატვირთვის დონე და ღვიძლის ქსოვილში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხი ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტებში არაინვაზიური ტესტების მონაცემების მიხედვით

ა.ხელემენდიკი, ე.რიაბოკონი, ი.რიაბოკონი

ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნოლოგიური მაჩვენებლების ურთიერთკავშირის თავისებურებების, ვირუსული დატვირთვის დონისა და ღვიძლის ქსოვილში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხის გამოკვლევა ქრონიკული B ჰეპატიტით მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტებში არაინვაზიური ტესტების მონაცემების მიხედვით.

კვლევა ჩატარდა 20-78 წლის 55 (20 ქალი, 35 მამაკაცი) ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტს. ყველა ავადმყოფს განესაზღვრა სისხლში HBV-DNA, HBeAg და ანტი-HBe, TNF- α და IFN- γ რაოდენობები შემცველობა. სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა პროგრამაში Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPBZ804I382130ARCN10-J).

კვლევის შედეგების საფუძველზე დადგენილია ურთიერთკავშირი HBeAg/ანტი-HBe სეროკონვერსიასა და ღვიძლის ფიბროზის გამოხატულების ხარისხს შორის. ნაჩვენებია, რომ ღვიძლის ფიბროზის F 2-4 ხარისხის არსებობის პირობებში სეროკონვერსიის სიხშირე უფრო დაბალია, ვიდრე F 0-1 ხარისხის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტებში (85,7% 100%-ის წინააღმდეგ, $p < 0,05$). ასევე გამოვლენილია HBV-DNA >20000 IU/მლ-ზე უფრო მაღალი ხარისხის ვირუსული დატვირთვისა და ნეკრო-ანთებით აქტივობის მაღალ ხარისხს შორის კავშირი. HBeAg-უარყოფით პაციენტებში A 2-3 აქტივობის არსებობისას ვირუსული დატვირთვა >20000 IU/მლ აღინიშნა 57,1%-ში, A 0-1 დავადებულთა 20,8%-ის წინააღმდეგ ($p < 0,05$). ნაჩვენებია, რომ ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით

პაციენტების სისხლის შრატში TNF- α შემცველობა, ღვიძლში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხის მიუხედავად, უფრო მაღალია და IFN- γ შემცველობა სტატისტიკურად არ განსხვავდება ჯანმრთელ პირთა მაჩვენებლებისაგან.

ქრონიკული B ჰეპატიტით HBeAg-უარყოფით პაციენტებში HBeAg/ანტი-HBe სეროკონვერსიის გამოვლენის მაჩვენებელი სარწმუნოდ უფრო მაღალია F 0-1 ფიბროზის დროს. HBV-DNA >20000 IU/მლ-ზე დონეზე მაღალი ვირუსული დატვირთვა ურთიერთკავშირში

არის ნეკროზ-ანთებით აქტივობასთან და სარწმუნოდ უფრო მაღალია A2-3 დროს. TNF- α შემცველობა უფრო მაღალია, ვიდრე ჯანმრთელ პირებში ($p < 0.05$) და მას არ გააჩნია დადასტურებული კავშირი ღვიძლში მორფოლოგიური ცვლილებების გამოხატულების ხარისხთან არაინვაზიური ტესტების მიხედვით. ქრონიკული B ჰეპატიტის მქონე HBeAg-უარყოფით პაციენტების სისხლის შრატში IFN- γ შემცველობა სტატისტიკურად არ განსხვავდება ჯანმრთელ პირთა მაჩვენებლებისაგან.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Гусейналиева В.Н.

*Азербайджанский научно-исследовательский институт легочных заболеваний,
Противотуберкулезный диспансер №1, Баку, Азербайджан*

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. Поэтому в сентябре 2018 г. в ассамблее ООН проведена дискуссия с участием руководителей здравоохранения и подготовлен план мероприятий на 5 лет (2018-2022 гг.). Одной из основных причин обострения эпидемиологической ситуации является повышение уровня множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и широко-лекарственно-устойчивых форм (ШЛУ) туберкулеза. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эти формы наблюдаются в 30 странах мира, в том числе в 18 регионах Восточной Европы, одним из которых является Азербайджан [3-8]. Основным направлением в реализации противоэпидемических мероприятий являются своевременное выявление, эффективное лечение и профилактика туберкулеза [9,11,16]. ВОЗ рекомендует пассивные и активные способы выявления туберкулеза. Пассивное обнаружение основано на исследованиях, выполняемых для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Современный алгоритм выявления предлагает обнаружение КУМ и ДНК КУМ [1-3,12,13,19-25]. В активном выявлении должны участвовать лица с высоким риском развития туберкулеза, контингент, нуждающийся в активном выявлении и лица с формами инфекционной аллергии (ИА) [10,14-16,18,26]. Основной метод обследования при активном обнаружении - лучевая диагностика.

Цель исследования - усовершенствовать методы раннего выявления, лечения и профилактики туберкулеза в городских и сельских учреждениях первичного медицинского звена, определить влияние туберкулеза на клинико-эпидемиологические показатели.

Задачи исследования:

1. На основе ретроспективного анализа медицинских документов первичных больных, выявленных среди населения, обслуживаемого Ясамал-Насиминским и Гобустан-

ским учреждениями первичного медицинского звена (ПМЗ) за последние 5 лет (2011-2015 гг.), оценка эпидемиологической ситуации, выявление групп риска, которые играют значимую роль в возникновении заболевания. Проведение аналогичного анализа в 2016 году для уточнения частоты встречаемости групп высокого риска развития туберкулеза и принять результаты как показатель контрольной группы;

2. Наряду с применением санитарной профилактики среди медперсонала и населения, проведение активных и пассивных методов выявления туберкулеза среди групп риска в Ясамал-Насиминском и Гобустанском районах, выявленных в результате целевых обследований под строгим контролем регистра, организованного в 2017-2019 гг. Оценка эффективности лечения первичных чувствительных, моно-полирезистентных больных и сравнительный анализ полученных результатов с показателями 2016 г.;

3. Разработка алгоритма выявления, лечения и наблюдения за туберкулезом в ПМЗ на уровне диспансеров и кабинетов в городских и сельских районах в условиях эпидемиологической напряженности.

Материал и методы. В целях уточнения уровня противо-туберкулезных мероприятий в городских и сельских ПМЗ за последние 5 лет (2011-2015 гг.), на основании утвержденной Госкомстатом статистической формы №8 «О туберкулезе» ретроспективно проанализированы медицинские карты 523 первичных туберкулезных больных, зарегистрированных в Ясамал-Насиминском районах г. Баку и 96 в сельском Гобустанском районе. Анализ проведен с учетом возраста, пола, профессии, частоты клинических форм, способа выявления больных, выделения КУМ, частоты встречаемости первичной лекарственной устойчивости, сопутствующих заболеваний, интенсивного и экстенсивного уровня заболеваемости, эффективности лечения. Исследовались пути выявления первичных больных: обращение в ПМЗ, про-

филактический, обращение за лечением в соматические больницы, обследование трупа (оптимальный уровень для каждого из вариантов: 40-45%, 40-45%, 15-17%, 1-1,5% соответственно). Определялись группы высокого риска: в городе - домохозяйки, пенсионеры, мигранты, бывшие заключенные нелеченные от туберкулеза в тюрьмах и лица в возрасте 19-24 ИЛИ 29 лет; в селе - все вышеперечисленные, кроме мигрантов, и животноводы. На основании результатов в 2017-2019 гг. приняты меры по выявлению, лечению и профилактике туберкулеза в вышеприведенных географических регионах. Среди медицинских работников и населения внедрены санитарно-профилактические мероприятия против туберкулеза, утвержден регистр групп риска, эти группы в 2017-2019 гг. были привлечены к целевым обследованиям под строгим контролем. На основании полученных результатов разработан алгоритм выявления, лечения, наблюдения и профилактики туберкулеза в городской и сельской местностях.

Коэффициент достоверности между результатами определялся методами вариационной статистики с применением критерия Стьюдента [15].

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ показал, что в 2011-2015 годах самая высокая заболеваемость в обоих регионах наблюдалась в возрастной группе 19-29 ИЛИ 24 лет, причем в городской местности среди мужчин в 2.5-2.8 раза больше, а в сельской местности - в 1.7-2 раза больше, чем среди женщин. Анализ показал, что высокая заболеваемость наблюдалась также среди пенсионеров, составляя 7.3%, выделение КУМ, первичная моно-полирезистентность, МЛУ составила 84.2%, 34.4%, 31.3%, соответственно. Соответствующие показатели для домохозяек составили: 17.2%, 76.7%, 26.1% и 15.9% соответственно; для мигрантов внутри страны - 19.3%, 47.5%, 4.2%, 2.1; для лиц, нелеченных от туберкулеза в тюрьме - 3.6%, 47.4%, 11.1%, 66.6%. В сельских ПМЗ уровень заболеваемости, выделение КУМ, первичная монополирезистентность среди пенсионеров составили 12.8%, 58.3% и 14.3%, соответственно; среди домохозяек - 15.9%, 58.3% и 12.5%, среди животноводов - 39.3%, 40.5% и 6.7%, лиц, освобожденных от тюремного заключения и нелеченных от туберкулеза в тюрьмах - 9.6%, 44.4% и 25%, соответственно ($p \leq 0.05$). Сахарный диабет, как сопутствующее заболевание в городской и сельской местности превалировал над другими заболеваниями. Проведенное 523 больным активным туберкулезом, зарегистрированным в городе за последние 5 лет, лечение удачным оказалось в 67.9%, вне наблюдения оказались 10.1%, результаты лечения не оценены у 7.1%, переведены в другие учреждения 2.3%, неудачное лечение - в 8.2%, летальность составила 1.4%. Среди 96 больных активным туберкулезом в Гобустанском районе аналогичные показатели составили 59.4%, 20.8%, 4.2%, 10.4%, 5.2% соответственно ($p \leq 0.01$). Вышеприведенные показатели позволяют судить о недостатках в организации лечения больных в обоих регионах. В указанном периоде активный контингент (болезненность) в городской и сельской местности уменьшился на 8% и 39.4%, соответственно, а среди детей и подростков повысился на 4% и 70.6%, соответственно.

Эпидемиологический анализ проведен также для уточнения статуса групп риска, выявленных в 2016 году. Анализ показал, что 140804 обследования на туберкулез проведены в городской местности и 4748 - в сельской местности. В городе 20.7% населения прошли лучевую диагностику, что в 2.4 раза меньше оптимального уровня. При бактериологи-

ческом исследовании в ПМЗ выявлений не наблюдалось; а в противотуберкулезных учреждениях, из 6504 обследований выявлено всего 75 случаев. В сельском Гобустанском районе вовлеченность населения в лучевую диагностику составила 1%. В противотуберкулезном учреждении выявлено 9 больных, выделяющих КУМ, которые были выявлены при 103 бактериологических исследованиях.

В 2016 году зарегистрировано 152 случая туберкулеза в городе (97 местные и 55 мигранты) и 20 - в сельской местности. Уровень заболеваемости составил 21.0 в городе среди местного населения и 30.4 среди общего населения, а в сельской местности - 44.0. Недостатки в методах выявления туберкулеза, наблюдаемые в течение 5 лет по сей день повторяются. В городских районах 0.9% больных выявляются профилактически, 38.3% выявляются в ПМЗ, 31.1% - при обращении за лечением в соматические больницы, 29.7% при обращении непосредственно в противотуберкулезные учреждения, сельской местности - 20% при обращении за лечением в соматические больницы, 80% - при обращении в противотуберкулезные учреждения.

Анализ больных по возрастным группам показал, что чаще среди заболевших встречаются мужчины в возрасте 19-24 г. Выделены группы риска среди детей, подростков и молодежи, которые прошли иммунодиагностику с Манту 2 ТЕ. Охват групп риска туберкулиновой диагностикой составил 66.5% в городской местности и 60.5% - в сельской местности. В результате обследования по количеству туберкулина выявлены следующие формы ИА: «повышение результатов в сравнении с прошлым годом, вираж и гиперергия» в городе составили 19.9%, 2.9% и 4.6%, соответственно, и в 2.9, 2.9, 4.6 раза были выше соответствующих показателей села ($p \leq 0.01$). Соответствующие показатели ИА по положительным результатам туберкулинодиагностики в городе составили 46.3%, 7.2%, 11.3% и превысили таковые в сельской местности в 1.3, 1.4, 2.1 раза. С латентной туберкулезной инфекцией выявлено 76.9% в городской местности и 66% в сельской местности.

Анализ показал, что интенсивный уровень заболеваемости, выделение КУМ, первичная моно-полирезистентность и МЛУ в 2016 г. среди пенсионеров составили 16.4%, 68%, 52.9% и 11.8%, соответственно; среди домохозяек - 23.7%, 58.3%, 28.6%, 19.0%; среди мигрантов - 36.2%, 43.6%, 20.8%, 16.7%; среди бывших заключенных, нелеченных от туберкулеза в тюрьмах - 2.0%, 66.7% и 50.0%, у одного больного диагностирован МЛУ. В целом, в городе среди групп с высоким риском заболевания больные, выделяющие КУМ, составили 46.7%, первичная моно-полирезистентность выявлена у 26.7%, МЛУ - 14.1%. Среди первичных больных в сельском ПМЗ пенсионеры составили 30%, среди них выделяющие КУМ - 50%; домохозяйки составили 75%, среди них выделяющие КУМ - 25%; животноводы - 40%, с выделением КУМ - 5%, нелеченный от туберкулеза в тюрьме бывший заключенный был с выделением КУМ. Среди пенсионеров, домохозяек и животноводов выявлен 1 случай с моно-полиустойчивостью, у 1 больного, освобожденного от тюремного заключения, и нелеченного от туберкулеза в тюрьме выявлена МЛУ. В целом доля больных с первичной моно-полирезистентной устойчивостью и МЛУ в городской местности составила 26.7% и 14.1%, соответственно, в сельской местности - 27.3% и 9.1%. Больные сахарным диабетом оценены как значимая группа риска в обоих регионах ($p \leq 0.05$).

Анализ показал, что в 2016 г. среди выявленных больных

туберкулезом легких в городе у 10.1% отмечался очаговый туберкулез, у 89.9% - инфильтративный, у 58.7% - распад в легких, у 63.3% - выделение КУМ; в сельской местности вышеуказанные клинические формы встречались, соответственно, у 12.5%, 87.5%, 43.8%, 68.7%. Удачный исход лечения первичных чувствительных, моно-полирезистентных больных в городе составил 83.8%, оставшихся без врачебного наблюдения – 5.6%, исход лечения не оценен в 4.9%, неудачное лечение – в 4.2%, летальность - 1.5%; в сельской местности удачное лечение – в 68.4%, без врачебного наблюдения – 15.7%, исход лечения не оценен – в 5.3%, перевод в другое учреждение - 5.3%, неудачное лечение – в 5.3%. Результаты проведенных анализов повторяют недостатки последних пяти лет. К этим недостаткам в городских и сельских местностях относятся низкий уровень санитарного просвещения медицинских работников и населения, а также серьезные проблемы стигмы. Диагностические возможности медицинских учреждений, в частности кадровые ресурсы для бактериологических исследований весьма низкие. Не имеется дорожной карты для дальнейшего лечения больных. Отсутствие выбора групп риска по туберкулезу в ПМЗ и привлечения к целевым обследованиям под строгим контролем увеличивают риск суперинфекции. С этой точки зрения уровень заражения туберкулезом увеличивается в результате неконтролируемых больных, мигрирующих внутри страны. Ухудшается клиническая структура первичных больных и снижается эффективность лечения. С учетом вышеизложенного, результаты 2016 г. приняты за показатели контрольной группы, и в 2017-2019 гг. для групп повышенного риска заболевания организован регистр и проведены целевые обследования под его строгим контролем.

В 2017 году по городу проведено 141634 обследования, в 2018 году - 148007, в 2019 году - 147512, в селе за 2017-2019 гг. - 3935, 14507 и 16559 обследований, соответственно. В обеих регионах преобладала лучевая диагностика. Впервые ускоренный молекулярно-генетический метод (УМГМ) использован при микробиологических исследованиях. Иммунодиагностика Манту 2ТЕ применялась среди групп риска у детей, подростков и молодежи. Удельный вес форм ИА «увеличение результатов в сравнении с прошлым годом, вираж и гиперергия» сравнительно проанализирован по количеству туберкулина и положительных результатов туберкулинодиагностики в 2017-2019 гг. Выявлено, что удельный

вес проведенной иммунодиагностики отдельных групп риска среди детей, подростков и молодежи в городской и сельской местностях в 2019 г. в сравнении с 2016 г. увеличился на 42.4% и 70.5%, соответственно. По количеству использованного туберкулина все три формы ИА в 2017 г. составили 22.3%, 3.6% и 5.6%, соответственно, и превышали соответствующие показатели села в 1.8, 2.8 и 2.9 раза. Соответствующие показатели сохранили разницу и в 2018 г. Аналогичные показатели понизились до оптимального уровня в 2019 г. и составили 4.8%, 0.4% и 0.9%, а в сельской местности снизились ниже оптимального уровня - 1.4%, 0.1%, 0.2%. По положительным результатам туберкулинодиагностики все три формы ИА по городу в 2017 г. составили 44.8%, 7.2% и 11.3%, соответственно, превышали соответствующие показатели села в 1.5, 2.3 и 2.5 раза. В 2019 году формы ИА «повышение результатов в сравнении с прошлым годом, вираж и гиперергия» достигнув оптимального уровня, составили 11.2%, 1.0% и 2.1%, соответственно, и в 1.6, 1.4 и 2.3 раза превышали соответствующие показатели села, а в селе понизились ниже оптимального уровня - 5-10%; 0.5%; 1%.

В 2016 г. охват всех трех форм ИА химической профилактикой составил 76.9% в городской местности и 66% в сельской местности, тогда как соответствующий уровень составил 89.8% и 93.5% в 2017 году, 95.8% и 99.2% в 2018 году, а в 2019 году - 100% для всех трех форм.

В 2017-2019 гг. к целевым обследованиям под строгим контролем привлечены 94.9% пенсионеров и 95% домохозяйек, 95% мигрантов и 100% освобожденных от тюремного заключения и нелеченных от туберкулеза в тюрьме; в селе - 97.9%, пенсионеров, 94.8%, домохозяйек, 91.7% - животноводов. Целевые обследования под строгим контролем в ПМЗ положительно повлияли на показатели выявления заболевания (график).

Согласно графику, выявление больных в городском ПМЗ в 2017-2019 гг. находилось на оптимальном уровне в сравнении с 2016 г. Соответствующий показатель в селе составил 41% в 2019 году. Профилактическая выявляемость в городе увеличилась с 0.9% в 2016 г. до 38% в 2019 г., достигнув оптимального уровня. В сельской местности соответствующего показателя в 2016 г. не наблюдалось, в 2019 г. он составил 34%, что в 1.9 раза больше, чем в 2017 году. Если в 2016 г. выявление заболеваемости туберкулезом в соматических больницах составило 31.1% в городской местности

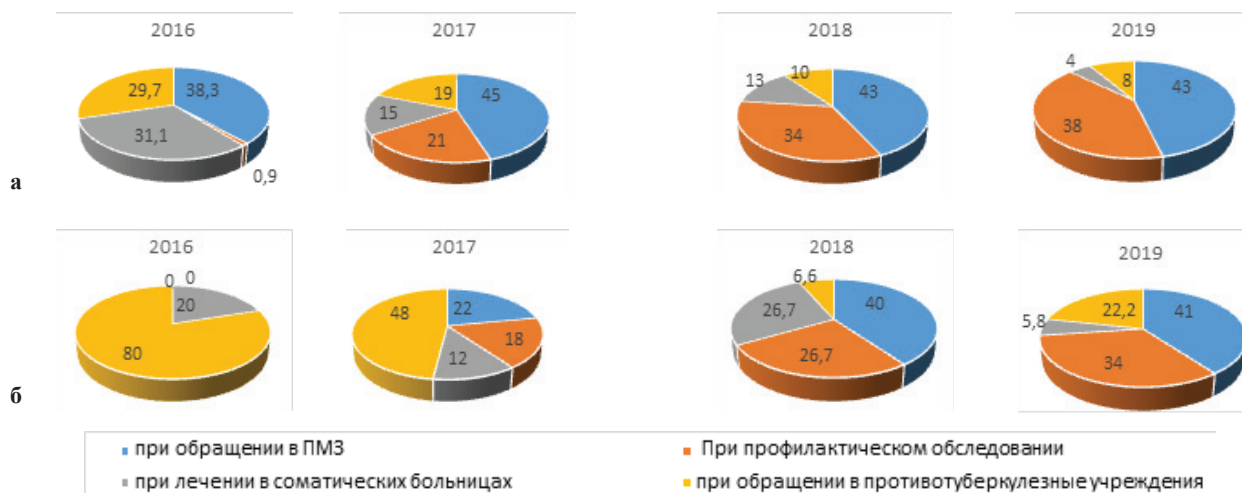


График. Пути выявления первичных случаев туберкулеза в городской (а) и сельской (б) местностях в 2016-2019 гг.

и 20% в сельской местности, то в 2019 г. соответствующий показатель понизился в 3.9 и 3.4 раза, соответственно, ниже оптимального уровня и составил 4% и 5.8%.

Из графика явствует, что выявление заболеваемости туберкулезом в отдельных противотуберкулезных учреждениях в 2016 г. в городской местности составило 29.7% и 80% в сельской местности; соответствующий показатель снизился в 3.7 и 3.6 раза в 2019 г. и составил 8% и 22.2%, соответственно.

В результате целевых обследований, проводимых на основании регистра под строгим контролем, уровень заболеваемости среди местного населения в городе в 2017 г. увеличился на 21.9% в сравнении с 2016 г., а среди общего населения на 9.3% и составил 26.9 и 33.5, соответственно. Соответствующий показатель в 2018 г. составил 30.0 и 52 среди местного и общего населения, что на 30% и 41.5% больше в сравнении с 2016 г. В результате в 2019 г. показатель заболеваемости среди местного населения понизился до первоначального уровня (21.1 в 2016 г.), а среди общего населения составил 29.5, что на 3% ниже, чем в 2016 г. Аналогичным образом увеличение охвата целевыми обследованиями в сельской местности повысило уровень заболеваемости на 18.9% в 2017 г. в сравнении с 2016 г., который достиг 47.7, в 2018 г. - 32.5, а в 2019 г. составил 34.2.

Удельный вес очагового туберкулеза среди больных туберкулезом легких в городе увеличился в 2019 г. в сравнении с 2016 г. в 3.3 раза, выявление на стадии распада понизилось в 1.5 раза, а выявление КУМ увеличилось в 1.2 раза. Среди первичных больных первичная моно-полирезистентность и МЛУ в сравнении с 2016 г. в 2019 году снизились в 3 и 12.8 раза, соответственно. Тяжелые клинические формы не наблюдались. В Гобустанском районе удельный вес очагового туберкулеза в 2019 г. увеличился в 1.7 раза в сравнении с 2016 г., выявление на стадии распада снизилось в 1.5 раза, а первичная моно-полирезистентность снизилась в 1.6 раза, МЛУ - в 9.1 раза. Впервые применение УМГМ выявления в ПМЗ повысило уровень микробиологического подтверждения больных в городской и сельской местности на 16.5% и 33.3%, соответственно. Обосновано, что при лечении больных с выделением КУМ в стационарных условиях до конверсии инфицированность среди их контактов становится в 3.3-4.2 раза меньше, чем среди контактов больных, лечащихся в амбулаторных условиях. Несомненно, лечение под строгим контролем значительно повысило эффективность. Так, в 2016 г. во время лечения больные, оставшиеся вне регулярного медицинского наблюдения, и результаты лечения которых не оценивались, составили 5.6% и 4.9% в городской местности и 15.7% и 5.3% в сельской местности, соответственно. В результате показатель положительных результатов лечения в городской и сельской местности в 2019 г. повысился на 10.7% и 24.7% в сравнении с 2016 г., составив 93,8% и 93,7%, соответственно ($p \leq 0.05$).

Выводы:

1. В результате ретроспективного анализа медицинских документов больных, выявленных в городских и сельских ПМЗ в 2011-2016 гг., определены группы населения с высоким риском заболевания туберкулезом: в городе - лица в возрасте 19-24 г, пенсионеры, домохозяйки, мигранты внутри страны, освобожденные от тюремного заключения и нелеченные от туберкулеза в тюрьме, в селе - наряду с вышеперечисленными группами населения, лица, занимающиеся животноводством, за исключением мигрантов внутри страны.
2. Вовлечение групп повышенного риска в целевые обследования под строгим контролем в течение трех лет повыша-

ет уровень заболеваемости в первые 2 года среди местного населения в городе на 21.9% и 30%, среди общего населения на 9.3% и 41.5%, а на третий год - снижает до первоначального уровня среди местного населения, среди общего - на 3.0%, в сельской местности в первый год - повышает на 18.9%, а на второй и третий годы снижает на 26.1% и 22.3%, соответственно.

3. Мигрирующие больные, проживающие в основном в городской местности, повышают инфицированность туберкулезом среди детей и подростков. Результаты проведенной иммунодиагностики среди этих групп населения показывают, что количество трех форм ИА-«повышение результатов по сравнению с прошлым годом, вираж и гиперергия» в 3,4, 4,0 и 4,5 раза соответственно, выше соответствующих показателей села. Проведение профилактических мероприятий под строгим контролем в течение 3 лет среди инфицированных лиц позволяет всем трем формам ИА достичь оптимальных уровней (5-10%; 0,5%; 1%) как в городе, так и в селе.

4. Привлечение групп высокого риска к целевым обследованиям под строгим контролем в течение трехлетнего периода улучшает клиническую структуру первичных больных, увеличивает удельный вес очагового туберкулеза в городе в 3.3 раза, снижает выявление в фазе распада в 1.5 раза и первичную моно-полирезистентность в 3 раза, МЛУ - в 12.8 раза. В сельской местности проведенные мероприятия повышают показатели удельного веса очагового туберкулеза в 1.7 раза, выявление в фазе распада снижают в 1.5 раза, первичную моно-полирезистентность - в 1.6 раза, МЛУ - в 9.1 раз. Результаты удачного лечения в городских и сельских местностях увеличиваются на 10.7% и 24.7% и достигают до 93.8% и 93.7%, соответственно.

5. Применение УМГМ исследования увеличивает эффективность микробиологических обследований в сельской местности в 2 раза в сравнении с городской и составляет 33.3%. Среди контактов больных, выделяющих КУМ, особенно тех, условия проживания которых не соответствуют санитарно-гигиеническим нормам, лечение в стационаре до конверсии КУМ, снижает формы ИА «вираж и гиперергия» среди их контактов в 3.3-4.2 раза, чем среди контактов таких больных, лечащихся амбулаторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev C.Q. Vərəm meninqoensefalomielitinin risk amilləri // Azərbaycan tibb jurnalı, 2013, №4, səh.124-129
2. Fərcova S.Ə., Həmzəyeva R.İ. Dərmanlara qarşı geniş davamlı vərəm- XXI əsrin problemi // Azərbaycan tibb jurnalı, 2017, №3, səh.127-132
3. Qədimova Z.Ş., Məmmədbəyov E.N., Axundova İ.M. Uşaq və yeniyetmələr arasında vərəm infeksiyasının skriningində diaskintestin tətbiqi //Azərbaycan tibb jurnalı, 2016, №1, səh.141-150
4. Qədirova H.Ə. və b. “Vərəmin diaqnostikasında sürətli mikrobioloji üsulların rolu” Əzəm Təyyar oğlu Ağayevin anadan olmasının 75 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları. Bakı-2019, səh. 211-215
5. Şıxlinskaya M.A. “Mikobakteriya ifraz edən, spesifik dərmanlara davamlı vərəm xəstələrinin aşkarı və müalicəsinin təşkilinin təkmilləşdirilməsi”. t.ü.f.d. alimlik dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın avtoreferatı. Bakı 2012
6. Şıxəliyev Y.Ş. “Vərəm xəstəliyinin epidemioloji göstəriciləri”. Vərəmli xəstələrin erkən aşkarı, müalicəsi və müşahidəsi. Dərs

- vəsaiti, Bakı. "Elm və təhsil" nəşriyyatı, 2015, səh. 490-516
7. Şıxəliyev Y.Ş. və b. "Şəhər ilkin tibbi yardım mərhələsində vərəmin aşkarlanmasının təşkili" Əzəm Təyyar oğlu Ağayevin anadan olmasının 75 illiyinə həsr edilmiş elmi konfransın materialları// Bakı-2019, səh. 309-314
8. Şıxəliyev Y.Ş. və b. "Vərəm xəstəliyinin erkən aşkarlanmasının uşaq, yeniyetmə və gənclər arasında vərəmə yoluxmaya təsiri"// Azərbaycan təbabətinin müsir nailiyyətləri (elmi-praktik jurnal)/ Bakı, 2019, №4, səh. 233-240
9. Аксенова В.А. с соавт. «Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей»//Туберкулез и болезни легких/2015, №1, ст.19-24
10. Баронова О.Д., Аксенова В.А., Клевно Н.И., Одинец В.С. «Латентная туберкулезная инфекция среди студентов, обучающихся в высших учебных заведениях» //Туберкулез и болезни легких/2020, №3, ст. 27-31
11. Васильева И.А., с соавт. «Глобальные отчеты всемирной организации здравоохранения по туберкулезу: формирование и интерпретация»//Туберкулез и болезни легких/2017, №5, 7-16.
12. Кадымова З.Ш. «Некоторые особенности выявления латентной туберкулезной инфекции» //Azərbaycan təbabətinin müsir nailiyyətləri (elmi-praktik jurnal) Bakı, 2019, № 4, 24-28
13. Корниенко С.В. с соавт. «Эффективность ежегодного проверочного флюорографического обследования населения Воронежской области» //Туберкулез и болезни легких / 2017, №2, ст.40-44
14. Козлов Д.А., Серогодский В.В., Финков М.В., Excel 2019: Полное руководство. М.: Наука и техника, 416с.
15. Лакин Г.Ф. Параметрические критерии (т-критерий Стьюдента); критерия хи-квадрат (χ^2 -квадрат распределение). В. кн. Биометрия. Москва, 1990, ст. 113-145
16. Лапшина И. С., Салихов Б. У., Мякишева Т. В., Костромцов С. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. «Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью» // Туберкулез и болезни легких /2020, №10, ст. 28-32
17. Марк Данзон «Эпидемиология ТБ в Европейском регионе» В кн: План «Остановить ТБ в наиболее Европейском регионе» ВОЗ 2007-2015, Женева, 2008, ст. 2-4
18. Мамедбеков Э. Н. с соавт. «Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Азербайджанской республике за 2011-2015 гг» Журнал //Туберкулез и болезни легких /2016, №11, ст. 17-20
19. Нечаев О. Б. «Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России» //Туберкулез и болезни легких /2018, №8, ст. 15-24
20. Петрова Л. В с соавт. «Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» //Туберкулез и болезни легких/ 2019 №9, ст.40-44
21. Равильоне М. К., Коробицин А. А. «Ликвидация туберкулеза-новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации» // Туберкулез и болезни легких. 2016, № 11, ст. 7-15
22. Севастьянова Э.В. с соавт. «Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза» // Туберкулез и болезни легких/ 2018, №7, ст. 11-17
23. Шихлинская М.А «Пути повышения пассивного выявления туберкулеза легких» //Туберкулез и болезни легких /2012, №11, ст. 13-17
24. Шилова Е.П. с соавт. «Проявления туберкулезной инфекции у детей при положительной пробе с аллергеном

- туберкулезным рекомбинантным» //Туберкулез и болезни легких /2019, №8, ст. 32-36
25. Ahmad R.A. et al. How to optimize tuberculosis case finding: exploratiois for Indonesia with a health system model. BMC Infect Dis. 2009 Jun 8; 9(1):87
26. Morrison J. et al. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 2008 Jun; 8(6): 359-68.

SUMMARY

IMPROVEMENT OF ANTI-TUBERCULOSIS WORK OF FIRST AID MEDICAL ORGANIZATIONS AND ITS IMPACT ON CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS

Huseynaliyeva V.

Azerbaijan Scientific research lung diseases Institute; Tuberculosis dispensary #1, Baku, Azerbaijan

The retrospective analysis of the medical documents of 523 and 96 active tuberculosis patients in Yasamal-Nasimi districts of Baku and Gobustan during the 2011-2015 years indicates that high risk groups in the cities are people aged 19-24, pensioners, home women, prisoners which have not got treated from the tuberculosis and have been released, internal migrants, breeders in villages. Same investigations have been in 2016 and the results were confirmed. Those groups have been invite for examination in 2017-2019 years. The results were compare with the results from 2016 year. It was detected as an result of investigations that the number of diseases in city have been increased for a 21,9% and 30% among the local people accordingly during the 1-st 2 years of observations, 9,3% and 41,5% increased among the all people, the previous results were lower among the local people and 3% decreased among in all people in 3rd year. It was detected 18.9 % increasing in 1st year 26,1% and 22,3% decreasing in 2nd-3rd years in village. The special weight of focal tuberculosis in city have been increased for a 3,3 time among the 1st time detected tuberculosis patients, the destructive stage has been decreased for 1,5 time, the detection of tuberculosis mycobacteria was increased for a 1,2 time. First mono-poli resistant and multi drug resistant have been decreased accordingly for 3-12,8 time. The focal tuberculosis was increased for a 1,7 time in village, the detection in destructive stage and MDR was decreased for 1,6 time and for 9,1 time accordingly. Applying express molecular-genetic method of examination caused to microbiological efficiency to increased for 16,5%-33,3% in city and village. Applying immunodiagnosics among the children, teenager and young people, prevention works during the 3 years caused getting the optimal level of infection allergy in city and village. Holding the intense stage of treatment in hospital causes decreasing the turn and hiperergic forms of contact cases for a 3,3 and 4,2 times. The successful treatment under strong control examination and detection was increased for 10,7 and 24,7% compared with 2016 year and got 93,8% and 93,7% in 2019 year.

Keywords: sanitary-preventive, risk groups, register applying, infection allergy, clinic forms of diseases, express molecular-genetic method, drugs first mono-poli and MDR, successfull treatment, contact infection, first aid medical organizations, asid resistant tuberculosis mycobacteria.

РЕЗЮМЕ

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ В ПЕРВИЧНОМ МЕДИЦИНСКОМ ЗВЕНЕ ГОРОДА И СЕЛА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Гусейналиева В.Н.

Азербайджанский научно-исследовательский институт легочных заболеваний; Противотуберкулезный диспансер №1, Баку, Азербайджан

Ретроспективный анализ медицинских карт активных туберкулезных больных, выявленных в Ясамал-Насиминском районе г. Баку (n=523) и в Гобустанском районе (n=96) за 5 лет (2011-2015 гг.) показал, что в городе среди заболевших чаще встречаются лица в возрасте 19-24 г., пенсионеры, домохозяйки, бывшие заключенные, нелеченные в тюрьмах, мигранты внутри страны, а в селе - кроме последних, все вышеперечисленные группы населения, в том числе животноводы.

Вышеприведенные группы населения в 2017-2019 гг. были обследованы под строгим контролем регистра. Полученные данные сопоставлены с результатами 2016 г. Проведенные исследования показали, что в городе в первые 2 года уровень заболеваемости среди местного населения повысился на 21,9% и 30%, а среди общего - на 9,3% и 41,5%, в 2019 г. среди местного населения - снизился до первоначального уровня, а среди общего - на 3%. В сельской местности в 2017 году уровень заболеваемости повысился на 18,9%, а затем снизился на 26,1-22,3%. Среди первичного легочного туберкулеза удельный вес очагового туберкулеза в городе увеличился в 3,3 раза, в фазе распада - снизился в 1,5 раза, выявление кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) повысилось в 1,2 раза.

Первичная моно-полиустойчивость и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) снизились, соответственно, в 3 и 12,8 раза. В селе очаговый туберкулез увеличился в 1,7 раз, в фазе распада - снизился в 1,6, а МЛУ - в 9,1 раз. Применение ускоренного молекулярно-генетического метода исследования в городе и селе повысило эффективность микробиологических исследований на 16,5% и 33,3%, соответственно. Проведение иммунодиагностики и химической профилактики, соответственно полученным результатам иммунодиагностики, среди детей, подростков и молодежи в течение 3 лет, способствовало снижению уровня инфекционной аллергии (ИА) - «повышение результатов в сравнении с прошлым годом, выража и гиперергии» в городе и селе до оптимального уровня (5-10%; 0,5%; 1%). Нахождение больных, выделяющих КУМ, в стационарах в течении интенсивной фазы лечения до конверсии в мокроте КУМ, способствовало снижению ИА - выража и гиперергии, соответственно, в 3,3 и 4,2 раза. Эффективный результат лечения под строгим контролем больных в городе и селе повысился, соответственно, на 10,7% и 24,7% в сравнении с 2016 г. и в 2019 году составил 93,8% и 93,7%.

რეზიუმე

ანტიტუბერკულოზური ღონისძიებების სრულყოფა ქალაქის და სოფლის პირველად სამედიცინო რგოლებში და მათი გავლენა კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიურ მაჩვენებლებზე

გუსეინალიევა

აზერბაიჯანის ფილტვის დაავადებების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი; ანტიტუბერკულოზური დისპანსერი №1, ბაკო, აზერბაიჯანი

ქბაქოს იასამალ-ნასიმინსკის (n=523) და გობუსტანის (n=96) რაიონებში 5 წლის (2011-2015 წწ.) განმავლობაში აქტიური ტუბერკულოზით დაავადებული ავადმყოფების სამედიცინო ბარათების რეტროსპექტული ანალიზით ნაჩვენებია, რომ დაავადებულთა შორის ქალაქში უფრო ხშირია 19-24 წლის ასაკის პირები, პენსიონერები, დიასახლისები, ციხეში არანამკურნალები ყოფილი მსჯავრდებულები, შიდა მიგრანტები, ხოლო სოფელში - ამ უკანასკნელთა გარდა, ყველა ზემოაღნიშნული და, ასევე, მეცხოველეები. მოსახლეობის ზემოაღნიშნული ჯგუფები 2017-2019 წწ. გამოკვლეული იყო რეგისტრის მკაცრი კონტროლის ქვეშ. მიღებული მონაცემები შედარდა 2016 წლის შედეგებს. ჩატარებული კვლევით გამოვლინდა, რომ ქალაქში პირველი ორი წლის განმავლობაში ადგილობრივი მოსახლეობის ავადობის დონე გაიზარდა 21,9%- და 30%-ით, ხოლო საერთო მოსახლეობისა - 9,3%- და 41,5%-ით. მესამე წელს ადგილობრივ მოსახლეობაში ავადობის დონე შემცირდა საწყის დონემდე, ხოლო საერთო მოსახლეობაში - 3%-ით. სოფლებში 2017 წ. ავადობის დონე გაიზარდა 18,9%-ით, ხოლო შემდეგ შემცირდა 26,1%- და 22,3%-ით. ფილტვის პირველადი ტუბერკულოზის შემთხვევათა შორის კეროვანი ტუბერკულოზის ხვედრითი წილი ქალაქში გაიზარდა 3,3-ჯერ, დაშლის ფაზაში - შემცირდა 1,5-ჯერ, მჟავაგამძლე მიკობაქტერიების გამოვლენა გაიზარდა 1,2-ჯერ. პირველადი მონო-პოლიმდგარდობა და მრავლობითი მედიკამენტური მდგარდობა შემცირდა, შესაბამისად, 3-ჯერ და 12,8-ჯერ. სოფელში კეროვანი ტუბერკულოზის მანვენებელი გაიზარდა 1,7-ჯერ, დაშლის ფაზაში - შემცირდა 1,6-ჯერ. კვლევის დანქარებული მოლეკულურ-გენეტიკური მეთოდის გამოყენებამ ქალაქსა და სოფელში გაზარდა მიკრობიოლოგიური კვლევის ეფექტურობა, შესაბამისად, 16,5%-ით და 33,3%-ით. იმუნოდიაგნოსტიკის და ქიმიური პროფილაქტიკის ჩატარებამ ბავშვებში, მოზარდებსა და ახალგაზრდებში სამი წლის განმავლობაში, იმუნოდიაგნოსტიკით მიღებული შედეგების მიხედვით, ხელი შეუწყო ინფექციური ალერგიის დონის შემცირებას ქალაქსა და სოფელში ოპტიმალურ დონემდე (5-10%; 0,5%; 1%). მჟავაგამძლე მიკობაქტერიების გამომყოფი პაციენტების ყოფნა სტაციონარებში მკურნალობის ინტენსიური ფაზის განმავლობაში, ნახველში მჟავაგამძლე მიკობაქტერიების კონვერსიამდე, ხელს უწყობს ინფექციური ალერგიის - ვირაუსისა და ჰიპერერგიის - შემცირებას, შესაბამისად, 3,3-ჯერ და 4,2-ჯერ. პაციენტების მკაცრი კონტროლის ქვეშ მკურნალობის ეფექტურობამ ქალაქსა და სოფელში, 2016 წელთან შედარებით, მოიმატა, შესაბამისად, 10,7%-ით და 24,7%-ით და 2019 წელს შეადგინა 93,8% და 93,7%.

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS

¹Mialovytska O.,² Nebor Y.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of Internal Medicine;

²City Clinical Ambulance Hospital, department of Neurosurgery N2, Ukraine

Ischemic stroke in young patients belongs to the category of multifactorial diseases that develop due to a complex interaction of genetic factors and factors of external environment. There is a general tendency towards an increase in its frequency [1-3].

Research works that have been conducted in the last decade indicate that some genetic characteristics are additional risk factors for stroke development in young people [4,5]. The genetic predisposition to cerebral ischemia is realized due to the additive effect of several genes (gene-dose effect) [4,6]. Besides, the increased risk of stroke is a result of genotype interactions with external influences or dynamic factors. The genetic influence on the risk of developing a stroke depends on the age. The age factor is more significant when the disease develops at a young age, as there is no enough time for a significant change in the phenotype under the influence of external influences and dynamic factors [1,7].

More than 600 single nucleotide polymorphisms have been described, some of them can affect the activity of the MTHFR enzyme and cause an increase in the level of homocysteine in the blood. It has been proved that two nucleotide polymorphisms are of the greatest practical importance - C677T in exon 4 (rs 1801133) and A1298C in exon 7 (rs1801131). The influence of polymorphic variants C677T and A1298C of the MTHFR gene on the development of cardiovascular diseases, oncological diseases, cognitive disorders and pathological course of pregnancy has been also described [8,9].

The MTR gene is mapped on chromosome 5 at the locus 5p15.3 - p15.2. In this gene, various types of mutations and several polymorphic variants are described (one of them is the A2756G polymorphism). A2756G polymorphism reduces the activity of the MTR enzyme by 4 times. This polymorphism is very common in the population, the frequency of heterozygous carriers of the A2756G allele is about 45.0-50.0%, and homozygous carriers - 25% [10,11].

It has already been proved that development and features of the clinical course of most diseases, especially cardiovascular diseases, largely depend on the patient's genotype, determining the characteristics of the response of endogenous enzymatic systems.

Most investigations focus on the study of the C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of ischemic stroke. A synergistic effect between increased homocysteine levels and MTHFR gene polymorphism has been clearly established [12]. It has been proved that MTHFR C677T can be considered a genetic factor in the development of ischemic stroke [12-15].

At the same time in the scientific literature there is an insufficient number of works, analyzing the relationship of gene polymorphism MTHFR (S677T), MTHFR (A1298C) and MTR (A2756G) in the development of ischemic stroke in young people.

The aim of our investigation was to study the role of polymorphic variants of folate metabolism genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C gene MTHFR) and methionine synthase (A2756G of the MTR gene) and their combinations in the development of ischemic stroke in young people.

Material and methods. The study included main group of 61 young patients (60.7% of men and 39.3% of women) with

acute ischemic stroke. The age of patients ranged from 18 to 44 years (mean age 36.5±3.73 years) according to the recommendations of WHO experts. The control group included 29 people (55.2% of men and 44.8% of women) of middle age with ischemic stroke (average age 51.6±3.1 years).

The patients have been examined in the neurological department of the Kiev City Clinical Hospital No. 3 and the Kiev City Clinical Emergency Hospital. The research period covers 2017–2020 years.

Venous blood, taken under sterile conditions in test tubes containing (K2 EDTA, 11.7 mmol) was used for molecular genetic research. The tubes were labeled and frozen at -70° C. PureLink Genomik DNA Kits For purification of genomik DNA, manufactured by INVITROGEN (USA), were used to isolate genomic DNA. At the first stage, incubation with Digestion Buffer and proteinase K was carried out and the products of denaturation and lysis were removed by centrifugation; they were additionally incubated with RNase in order to prevent contamination.

The unified TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (USA) was used to analyze polymorphic DNA loci. The polymorphisms used were MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), MTR A2756G (variant A66G) (rs1805087). The incubation of the test material with a system of primers, which flank the DNA regions of genes, was carried out in the presence of heat-resistant DNA polymerase in an automatic amplifier Gene Amp PCR System 7500 (Applied Biosystems, USA). The obtained data was processed using the Real Time PCR program synchronized with the amplifier.

Polymorphic variants of the MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) genes were analyzed using the polymerase chain reaction (PCR) method and restriction fragment length polymorphism (RFLP) followed by visualization in 2% agarose gel. Separation of amplification products was carried out in 2% agarose gel prepared in 1x TVE buffer (90 mM Tris-HCl, 90 mM boric acid, 2 mM EDTA, pH 8.0) by horizontal electrophoresis.

To visualize the results of electrophoresis, the gels were stained with 1% ethidium bromide solution at the rate of 5 µl per 50 ml of molten gel. DNA fragments were visualized on a UV-Transilluminator with a wavelength of 310 nm in the form of orange-red stripes. The polymerase chain reaction was carried out using kits for detecting polymorphisms in the human genome by SNP-express PCR with subsequent detection of products.

DNA was isolated from whole blood using DIAtom DNA Prep kits (Isogens). The method is based on the use of a lysis reagent with guanidine isocyanate, which is intended for lysis of cells, solubilization of cellular debris, and denaturation of cellular nucleases. In the presence of a lysing reagent, DNA is actively sorbed on the Nucleo S-sorbent, then it is easily washed from proteins and salts with an alcohol solution. Subsequently, DNA is extracted from the sorbent and transferred into sterile DNA and RNA free microtubes.

The resulting DNA can be directly used to carry out the polymerase chain reaction. The kit allows you to isolate high molecular weight DNA (40-50 thousand base pairs of high purity (OD 260/280 nm 1.6-2.0) from fresh biological material. The yield of pure DNA from 100 µl of whole blood is 3-5 µg. In the

process of DNA isolation, we followed the recommendations in the commercial kit and performed the manipulations according to the protocol.

The study of the level of homocysteine was carried out using the method of enzyme-linked immunosorbent assay. The study of homocysteine was carried out in blood plasma by the method of solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on a semi-automatic analyzer RT2100C (RAYTO) (China) using an incubator-shaker for microplates PST-60HL-4 (BioSun) (Latvia) and an automatic plate washer-washer Bio -Rad PW 40. Homocysteine was determined using Axis-Shield (UK) reagents cat # FHCY100 sensitivity 0.10 μmol/L with CV <20% measuring range from 2.0 to 50.0 μmol/L. According to the manufacturer's data, control samples of human origin had the following concentrations (M [range], μmol/L): low level 7 [5.6-8.4]; average 12.5 [10.0-15.0]; high [20.0-30.0]; according to the literature, the reference interval is 5-15 μmol/l.

The results of the frequency of the presence of polymorphic variants of folic acid metabolism genes (MTHFR, MTR) in young patients with ischemic strokes and individuals in the control group were subject to statistical analysis (Statistika 6.0 program) with determination of the odds ratio (OR) at 95% confidence interval (CI), Differences were considered statistically significant at p <0.05. The reliability score was determined using nonparametric tests (Mann-Whitney test) for the analysis of small samples.

Results and discussion. Polymorphism of the MTHFR gene is widely studied in connection with the risk of developing acute cerebrovascular pathology. In a population, 3 variants of the genotype for the MTHFR gene are possible: A/A (normal), A/G (heterozygote), G/G (mutant variant, homozygote).

Table 1 shows that the homozygous variant of the genotype (genotype G/G) was 60% (12 patients) among patients with atherothrombotic subtype of ischemic stroke in the main group, which indicates a significantly reduced activity of the MTHFR enzyme. In the control group, the homozygous variant of the genotype was 44.4% (8 patients) (p <0.05).

When comparing the level of homocysteine in blood plasma with different allelic variants of the MTHFR gene, it was shown that in patients with homozygous variant G/G, a high level of homocysteine is recorded - 18.9±4.8 ng/ml (genotype A/A - 12.4±4.2 ng/ml, A/G - 12.9±4.8 ng/ml, p=0.045) (Table 2).

As can be seen from the presented Table 3, the main group there showed an increased risk of ischemic stroke in the presence of genotypes 677CT (OR=2.39; CI=1.12-5.06) and 677TT (OR=4.45; CI=1.08-25.44) by the MTHFR gene. When conducting a comparative analysis of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene, genotype 1298CC (OR=1.45; CI=0.46-3.99) and genotype 1298AC (OR=2.4; CI=1.6-5.9) were significant. At the same time, a comparative analysis of the A2756G polymorphism of the MTR gene showed that GG (OR=2.68; CI=1.10-7.06) was statistically significant. An increase in the development of ischemic brain lesions was found in the presence of polymorphic variants of CT for the MTHFR gene, AC for the MTHFR gene, and GG for the MTR gene.

An increase in the risk of ischemic brain lesions was found in young people in the presence of polymorphic variants ST + TT (CI=1.8-10.9) for the MTHFR gene, AC + CC (CI=1.31-6.32) for the MTHFR gene, AG + GG (CI=1.57 -10.08) for the MTR gene.

As can be seen from the presented table 4, there is an increase in the risk of ischemic stroke in young people in the presence of the C677T and A1298C genotypes of the MTHFR gene, and there is a tendency to an increase in risk with the joint influence of the T677T genotypes of the MTHFR/G2756G gene of the MTR gene; A1298C of the MTHFR gene/G2756G of the MTR gene.

Thus, the determination of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene makes it possible to predict the development of ischemic stroke in young people before the clinical manifestations of this disease and early prevention in patients with various risk factors for the development of acute ischemic stroke.

Table 1. Frequency of MTHFR polymorphism genotypes in patients with ischemic stroke (atherothrombotic and cardioembolic subtypes), n (%)

Genotype	Main group (n=61)		Control group (n=29)		Credibility differences
	Ischemic stroke subtype		Ischemic stroke subtype		
	Atherothrombotic	Cardio embolic	Atherothrombotic	Cardioembolic	
A/A	1 (5%)	22 (53.7%)	3 (16.7%)	4 (36.3%)	P> 0.05
A/G	7 (35%)	10 (24.3%)	7 (38.9%)	3 (27.4%)	P> 0.05
G/G	12 (60%)	9 (22%)	8 (44.4%)	4 (36.3%)	P<0.05

A/A - "neutral" - normal activity of the MTHFR enzyme; A/G - "heterozygote with a mutant allele" - reduced enzyme activity MTHFR; G/G - "homozygote with a mutant allele" - significantly reduced activity of the MTHFR enzyme; p <0.05 - statistically significant differences in indicators between the main and control groups

Table 2. Plasma homocysteine level in young patients with ischemic stroke with different allelic variants of the MTHFR gene (mmol/L), M±m

A/A (1) n=13	A/G (2) n=14	G/G (3) n=22	Validity of differences
12.4±4.16	12.9±4.81	18.9±4.92	R 1-2 > 0.05 R 1-3 <0.05 R 2-3 <0.05

note: 1 - A/A, 2 - A/G, 3 - G/G, the significance of differences was assessed using the Mann-Whitney test

Table 3. Comparison of the frequency of genotypes of genes in young people with ischemic stroke (main group) and the control group, n (%)

Gene/ polymorphical	Geno- type	The main group (n=61)		Control group (n=29)		Statistical parameters		
		n	%	n	%	Significance of differences P	Odds ratio OR	Trust interval 95% CI
MTR (A2756G)	AA	14	22.95	13	44.82	0.003	0.25	0.12-0.47
	AG	19	31.15	10	34.48	0.230	1.83	0.59-4.76
	GG	28	45.90	6	20.70	0.051	2.68	1.10-7.06
	AG + GG	47	77.05	16	55.17	0.003	4.32	1.57-10.08
MTHFR (C677T)	CC	18	29.50	14	48.28	0.011	0.33	0.07-0.84
	CT	27	44.26	13	44.82	0.031	2.39	1.12-5.06
	TT	16	26.24	2	6.90	0.041	4.45	1.08-25.44
	ST + TT	43	70.49	15	51.72	0.002	4.48	1.80-10.90
MTHFR (A1298C)	AA	21	34.43	17	58.62	0.031	0.45	0.19-0.98
	AC	25	40.98	7	24.14	0.029	2.49	1.06-5.99
	CC	15	24.59	5	17.24	0.662	1.45	0.46-3.99
	AC + CC	40	65.57	12	41.37	0.02	2.66	1.31-6.32

Table 4. Comparison of combinations of polymorphic gene variants MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) and MTR (A2756G) in persons of the main and control groups, n (%)

Combination genotypes	The main		Control		Statistical parameters		
	Group (n=61)		Group (n=29)		Odds ratio (OR)	Significance of differences (P)	Confidence inter- val (95% CI)
	n	%	n	%			
MTHFR (C677T) + MTHFR (A1298C)							
CC/AA	3	4.91	fourteen	49.28	0.08	0.003	0.03-0.21
CT/AC	fourteen	22.95	6	20.69	3.73	0.041	1.15-12.62
MTHFR (C677T) + MTR (A2756G)							
CC/AA	five	8.19	18	62.07	0.09	0.001	0.03-0.32
TT/GG	eight	13.11	one	3.45	-	0.023	-
MTHFR (A1298C) + MTR (A2756G)							
AA/AA	2	3.28	17	58.62	0.13	0.02	0.03-0.6

In recent decades, due to the intensive development of molecular genetics, genetic causes of hyperhomocysteinemia have been discovered – mutations genes encoding enzymes for the metabolism of this amino acid. At present, nucleotide substitutions in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, accompanied by a decrease in the enzyme activity and a change in its thermal stability, are already quite well studied [10, 16]. The genetic predisposition to cerebral ischemia is realized

as a result of the manifestation of polymorphism of genes encoding methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C of the MTHFR gene) and methionine synthase (A2756G of the MTR gene) [17], which play a leading role in the metabolism of homocysteine [18].

The most common polymorphism of the MTHFR gene is the substitution of cytosine (C) for thymine (T) at position 677, which promotes the conversion of alanine to valine at amino

acid 222 [19]. C677T polymorphism leads to a decrease in enzyme activity and, as a result, to an increase in homocysteine concentration [20]. In the literature, there is conflicting data on the relationship between the C677T polymorphism of the MTHFR gene and the risk of ischemic stroke in young people. Research by Pirinen JB et al. (2015), Ozer IS et al. (2015) [21, 22] revealed close associations between gene polymorphism and the risk of ischemic stroke, in other works this relationship has not been proved [23].

As a result of the conducted molecular genetic studies, we found out that in young patients homozygote for the minor allele C/C for A1298C of the MTHFR gene polymorphism and T/T for C677T of the MTHFR gene and G/G for A2756G of the MTR gene polymorphism increase the risk of ischemic stroke in comparison with carriers of A/A for A1298C, C/C for C677T gene MTHFR and A/A by A2756G of MTR gene. Increased risk of ischemic brain lesions in the presence of polymorphic variants ST + TT (CI=1.8-10.9) for the MTHFR gene, AC + CC (CI=1.31-6.32) for the MTHFR gene, AG + GG (CI=1.57-10.08) for the MTR gene has been described. A significant increase in resistance to the development of ischemic stroke in young people with the CC genotype for the MTHFR gene, the AA genotype for the MTHFR gene, and the AA genotype for the MTR gene has been proved.

At the same time, there are isolated reports in the literature on the effect of combinations of polymorphic variants of CT and TT for the MTHFR gene, AC and CC for the MTHFR gene and AG and GG for the MTR gene on the risk of developing the disease. [9,24].

Conclusions. The patients of the main group with the homozygous variant G/G showed a statistically significant high level of homocysteine compared with patients with the A/A genotype and A/G. (p<0.05).

It has been shown that young people are homozygous for the minor allele C/C for A1298C of the MTHFR gene polymorphism and T/T for the C677T of the MTHFR and G/G according to A2756G polymorphism of the MTR gene increase the risk of ischemic stroke in comparison with carriers of A/A according to A1298C, C/C according to C677T of the MTHFR gene and A/A according to A2756G of the MTR gene.

REFERENCES

1. Nan Zhang, Lin Zhang, Qiu Wang, Jingwei Zhao, Jia Liu. Cerebrovascular risk factors associated with ischemic stroke in a young non-diabetic and non-hypertensive population: a retrospective case-control study. // BMC Neurol. 2020: vol.20 (1).-424
2. Мищенко Т. С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине. // Український вісник психоневрології. 2017; Т. 25, вип. 1.: С. 22-24
3. Mohammed Tahar Si Larbi, Waleed al Mangour, Iram Saba, Dhekra Al Naqeb, Zaina Swapna Faisal, Sana Omar, Fatima Ibrahim. Ischemic and Non-ischemic Stroke in Young Adults – A Look at Risk Factors and Outcome in a Developing Country. // Cureus. 2021: Vol.13(8) e.17079
4. Xing-Zhen Zheng, Xiao-Lin Bian, Zhe-Hong Sun, Hai-Dong Wang. Interaction between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and environment with susceptibility to ischemic stroke in Chinese population. // Ann Indian Acad Neurol. Jul-Aug 2020;23(4).P.491-495.
5. Mayte E. van Alebeek, R. Arntz, M. Ekker, N. Synhaeve, N.

Maaijwee, H. Schoonderwaldt, M. J. van der Vlugt, E. V. van Dijk, L. Rutten-Jacobs, F. de Leeuw. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2018;38(9).p.1631-1641.

6. Добрынина Л.А. Калашникова Л.А., Патрушева Н.Л., Коваленко Т.Ф., Патрушев Л.И. Полиморфизм генов 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы, протромбина и V фактора свертывания крови у молодых больных с ишемическим инсультом //Клиническая медицина . 2012; 3: 34-37.

7. Schneider Siim, Kornejeva A., Vibo Riina, Korv Janika. Risk factors and etiology of young ischemic stroke patients in Estonia . // Stroke Res. Treat. 2017; 8075697.

8. Bao-Sheng Zhou, Guo-Yun Bu, Mu Li, Bin-Ge Chang and Yi-Pin Zhou Tagging SNPs in the MTHFR gene and risk of ischemic stroke in a Chinese population // Int J Mol Sci. 2014; 15(5):8931-8940.

9. Raina J K., Sharma M, Panjaliya R K, Bhagat M, Sharma R, Bakaya A, Kumar P. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region. Indian Heart J.2016; 68(3):421-430. Li P., Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis. // Gene. 2014; 359–364.

10. Li F., Yang L., Yang R., Xu W., Chen FP., et al. Ischemic Stroke in Young Adults of Northern China: Characteristics and Risk Factors for Recurrence . Eur. Neurol. 2017; 77: 115-122.

11. Amit Kumar, Rakhee Sharma, Shubham Misra, Manabesh Nath, Pradeep Kumar. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene (A1298C) polymorphism with the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. // Neurol. Res.2020: vol. 42(11). P.913-922

12. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Mitchell BD, Assimes TL, Levi C, O'Donnell CJ, Fornage M, Thorsteinsdottir U, Psaty BM, Hengstenberg C, Seshadri S, Erdmann J, Bis JC, Peters A, Boncoraglio GB, März W, Meschia JF, Kathiresan S, Ikram MA, McPherson R, Stefansson K, Sudlow C, Reilly MP, Thompson JR, Sharma P, Hopewell JC, Chambers JC, Watkins H, Rothwell PM, Roberts R, Markus HS, Samani NJ, Farrall M, Schunkert H; METASTROKE Consortium; CARDIoGRAM Consortium; C4D Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. // Stroke. 2014 Jan;45(1):24-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002707.

13. Dichgans M., Malik R., König L. et al. (2014) Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease // Stroke. 2014;Vol. 45 (1).24-36

14. Lu J., Sun H., Zhang J.-S. Zhang Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population // Genetics and Molecular Research. 2015;14 (2): 4161-4168.

15. Kim JO, Park HS, Ryu CS, Shin JW, Kim J, Oh SH, Kim OJ, Kim NK. Interplay between 3'-UTR polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and the risk of ischemic stroke. // Sci Rep. 2017 Sep 29;7(1):12464. doi: 10.1038/s41598-017-12668-x.

16. Xiao-Yan Zhu., Rong-Yao Hou, Xu-Dong Pan, Yu-Chun Wang, Zheng-Shou Zhang, and Rui-You Guo. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and ischemic stroke in the Chinese popu-

lation: a meta-analysis. // International Journal of Neuroscience. 2015;125(12): 885–894.

17. Arne Lindgren .Stroke Genetics: A Review and Update // Journal of Stroke. 2014;16(3):114-123

18. Mayte E. van Alebeek, Renate M. Arntz, Merel S. Ekker, Nathalie E. Synhaeve, Noortje AMM. Maaijwee, Hennie Schoonderwaldt, Maureen J. van der Vlugt, Ewoud J. van Dijk, Loes CA. Rutten-Jacobs⁵ and Frank-Erik de Leeuw.(2017) Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The future study. // Journal of cerebral blood flow & metabolism .2017;9(38) 1–11

19. Oztuzcu S, Ergun S, Ulaşlı M, Nacarkahya G, Iğci YZ, Iğci M, Bayraktar R, Tamer A, Çakmak EA, Arslan A. Evaluation of Factor V G1691A, prothrombin G20210A, Factor XIII V34L, MTHFR A1298C, MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G genotype frequencies of patients subjected to cardiovascular disease (CVD) panel in south-east region of Turkey. // Mol Biol Rep. 2014 Jun;41(6):3671-6. doi: 10.1007/s11033-014-3231-5.

20. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D, Kaplán P. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. // Front Neurosci. 2016; Nov 23;10: 538.

21. Pirinen J, Putaala J, Aro AL, et al. 12-lead resting ECG reveals high-risk sources of cardioembolism in young adult ischemic stroke. // Int J Cardiol 2015; 198: 196–200

22. Özer IS, Sorgun MH., Rzayev S., Kuzu M., Tezcan S., et al. Etiologic subtypes, risk factors, and outcomes of acute ischemic stroke in young patients // Turk J Neurol. 2015; 21: 159-64

23. Q. Lv, J. Lu, W. Wu, H. Sun, J. Zhang Association of the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism with stroke risk based on a meta-analysis. // Genetics and Molecular Research .2013; 12(4):6882-6894

24. Song Y, Li B, Wang C, et al. Association between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis. // Journal Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: 679–687.

SUMMARY

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) GENES IN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC STROKE IN YOUNG PATIENTS

¹Mialovytska O.,² Nebor Y.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of Internal Medicine; ²City Clinical Ambulance Hospital, department of Neurosurgery N2, Ukraine

The study focuses on investigation of the role of polymorphic variants of MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) folate metabolism genes and their combinations in the development of ischemic stroke in young people.

The study included 2 groups of patients: 61 young patients aged 18 – 44 years old with acute ischemic stroke (main group) and 29 middle-age patients, 45 to 59 years old with ischemic stroke (control group).

To analyze polymorphic DNA loci, the standardized test systems TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (USA) were used. MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), and MTR A2756G (rs1805087) polymorphisms were involved. Polymorphic variants of MTHFR

(C677T), MTHF (A1298C), MTR (A2756G) genes were analyzed, using the polymerase chain reaction (PCR) method. The study of homocysteine level in blood plasma was carried out, using the method of enzyme-linked immunosorbent analysis.

The patients of the main group with the homozygous variant G/G showed a statistically significant high level of homocysteine – 18.9±4.8 ng/ml compared with patients with the A/A genotype – 12.4±4.2 ng/ml and A/G – 12.9±4.8 ng/ml, (p=0.045). The main group showed an increased risk of ischemic stroke associated with 677CT (OR=2.39; CI=1.12-5.06) and 677TT genotypes (OR=4.45; CI=1.08-25.44) for the MTHFR gene. When carrying out a comparative analysis of the A1298C polymorphism of the MTHFR gene, 1298CC genotype (OR=1.45; CI=0.46-3.99) and 1298AC genotype (OR=2.4; CI=1.6-5.9) were statistically significant. Comparative analysis of A2756G polymorphism of the MTR gene showed that the GG genotype was statistically significant (OR=2.68; CI=1.10-7.069). An increase in the development of ischemic brain lesions was associated with polymorphic variants of CT for the MTHFR gene, AC for the MTHFR gene, and GG for the MTR gene. An increase in the risk of developing ischemic brain lesions was associated with polymorphic variants of CT + TT (CI=1.8-10.9) for the MTHFR gene, AC + CC (CI=1.31-6.32) for the MTHFR gene, AG + GG (CI=1.57-10.08) for the MTR gene.

The study shows that in young people homozygote for minor alleles C/C for A1298C of the MTHFR gene polymorphism and T/T for C677T of the MTHFR gene and G/G for A2756G of the MTR gene polymorphism increases the risk of ischemic stroke, compared with carriers of A/A for A1298C, C/C for C677T of the MTHFR gene and A/A by A2756G of the MTR gene.

Keywords: ischemic stroke at a young age, gene polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МТНFR(C677T), МТНFR (A1298C), МTR (A2756) В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

¹Мяловицкая Е.А., ²Небор Я.Я.

¹Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, кафедра внутренней медицины; ²Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, отделение нейрохирургии №2, Украина

Целью исследования явилось определение роли полиморфных вариантов генов фолатного обмена метилентетрагидрофолатредуктазы МТНFR(C677T), МТНFR (A1298C), МTR метионин-синтазы (A2756G) и их комбинаций в развитии ишемического инсульта у лиц молодого возраста.

В исследование включен 61 пациент молодого возраста от 18 до 44 лет с ишемическим инсультом (основная группа) и группа контроля 29 пациентов с ишемическим инсультом среднего возраста от 45 до 59 лет.

Анализ полиморфных ДНК-локусов проведен посредством унифицированных тест-систем TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (США). Использовали полиморфизмы МТНFR C677T (rs 1801133), МТНFR A1298C (rs 1801131), МTR A2756G (rs1805087). Полиморфные варианты генов МТНFR (C677T), МТНF (A1298C), МTR (A2756G) анализировали, используя метод полимеразной

цепной реакции (ПЦР). Определение уровня гомоцистеина в плазме крови проводилось с помощью метода иммуноферментного анализа.

В результате проведенного исследования показано, что у пациентов основной группы с гомозиготным вариантом G/G определялся статистически достоверно высокий уровень гомоцистеина - $18,9 \pm 4,8$ нг/мл в сравнении с больными с генотипом A/A - $12,4 \pm 4,2$ нг/мл и A/G - $12,9 \pm 4,8$ нг/мл, ($p=0,045$).

В основной группе отмечалось повышение риска развития ишемического инсульта при наличии генотипов 677CT (OR=2,39; ДИ=1.12-5.06) и 677TT (OR=4,45; ДИ=1.08-25.44) по гену MTHFR. При проведении сравнительного анализа по полиморфизму A1298C гена MTHFR достоверным был генотип 1298CC (OR=1,45; ДИ=0.46-3.99) и генотип 1298AC (OR=2,4; ДИ=1.6-5.9). Сравнительный анализ по полиморфизму A2756G гена MTR показал, что статистически значимым являлся генотип GG (OR=2,68; ДИ=1.10-7,069). Установлено увеличение развития ишемических поражений головного мозга при наличии полиморфных вариантов CT по гену MTHFR, AC по гену MTHFR, GG по гену MTR. Выявлено повышение риска развития ишемических поражений головного мозга при наличии полиморфных вариантов CT + TT (ДИ=1.8-10.9) по гену MTHFR, AC + CC (ДИ=1.31-6.32) по гену MTHFR, AG + GG (ДИ=1.57-10.08) по гену MTR.

Доказано достоверное повышение резистентности к развитию ишемического инсульта у лиц молодого возраста с генотипом CC по гену MTHFR, генотипом AA по гену MTHFR, генотипом AA по гену MTR.

Показано, что у лиц молодого возраста гомозиготы по мнорной аллели C/C по A1298C полиморфизма гена MTHFR и T/T по C677T гена MTHFR и G/G по A2756G полиморфизма гена MTR увеличивают риск развития ишемического инсульта в сравнении с носителями A/A по A1298C, C/C по C677T гена MTHFR и A/A по A2756G гена MTR.

რეზიუმე

MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), MTR (A2756G) გენების პოლიმორფიზმი და იშემიური ინსულტის განვითარება ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში

¹ე.მიალოვიცკაია, ²ინებორი

¹კიევის ტარას შევჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა; ²კიევის სასწრაფო სამედიცინო დახმარების საქალაქო კლინიკური საავადმყოფო, ნეიროქირურგიის №2 განყოფილება, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა მეთილენტეტრაჰიდროფლატრედუქტაზას ფოლატური ცვლის გენების MTHFR(C677T), MTHFR (A1298C), MTR მეთიონინ-სინთაზას (A2756G) პოლიმორფული ვარიანტების და მათი კომბინაციების როლის განსაზღვრა იშემიური ინსულტის განვითარებაში ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში.

კვლევაში ჩართული იყო 18-44 წლის ასაკის 61 პა-

ციენტი იშემიური ინსულტით (ძირითადი ჯგუფი) და საშუალო ასაკის (45-59 წ.) 29 პაციენტი იშემიური ინსულტით (საკონტროლო ჯგუფი).

პოლიმორფული დნმ-ლოკუსების ანალიზი ჩატარდა უნიფიცირებული ტესტ-სისტემის TagMan Mutation Detection Assays Lifa-Technology (აშშ) საშუალებით. გამოყენებული იყო პოლიმორფიზმები MTHFR C677T (rs 1801133), MTHFR A1298C (rs 1801131), MTR A2756G (rs1805087). MTHFR (C677T), MTHF (A1298C), MTR (A2756G) გენების პოლიმორფული ვარიანტები ანალიზდებოდა პოლიმერაზულ-ჯაჭვური რეაქციის (პჯრ) მეთოდის გამოყენებით; პომოციისტეინის დონე სისხლის პლაზმაში განისაზღვრებოდა იმუნოფერმენტული ანალიზის მეთოდის გამოყენებით.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ნახვენია, რომ ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში პომოციისტეინის ვარიანტით G/G განისაზღვრა პომოციისტეინის სარწმუნო მაღალი დონე - $18,9 \pm 4,8$ ნგ/მლ, ვიდრე პაციენტებში გენოტიპით A/A - $12,4 \pm 4,2$ ნგ/მლ და გენოტიპით A/G - $12,9 \pm 4,8$ ნგ/მლ ($p=0,045$).

ძირითად ჯგუფში აღინიშნა იშემიური ინსულტის განვითარების რისკის მატება გენი MTHFR-ის ვარიანტების 677CT (OR=2,39; სანდლობის ინტერვალი =1.12-5.06) და 677TT (OR=4,45; სანდლობის ინტერვალი=1.08-25.44) არსებობისას. MTHFR-გენის A1298C პოლიმორფიზმის მიხედვით შედარებითი ანალიზის ჩატარებისას სარწმუნო იყო გენოტიპი 1298CC (OR=1,45; სანდლობის ინტერვალი =0.46-3.99) და გენოტიპი 1298AC (OR=2,4; სანდლობის ინტერვალი =1.6-5.9). MTR-გენის შედარებითი ანალიზმა A2756G პოლიმორფიზმით აჩვენა, რომ სტატისტიკურად სარწმუნოა გენოტიპი GG (OR=2,68; სანდლობის ინტერვალი=1.10-7,069). დადგენილია თავის ტვინის იშემიური დაზიანებების განვითარების მატება გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების CT, გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების AC, გენი MTR-ის პოლიმორფული ვარიანტების GG არსებობის პირობებში. გამოვლინდა თავის ტვინის იშემიური დაზიანების განვითარების რისკის ზრდა გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების CT+TT (სანდლობის ინტერვალი =1.8-10.9), გენი MTHFR-ის პოლიმორფული ვარიანტების AC+CC (სანდლობის ინტერვალი =1.31-6.32), გენი MTR-ის პოლიმორფული ვარიანტების AG+GG (სანდლობის ინტერვალი =1.57-10.08) არსებობის შემთხვევაში.

დადგენილია იშემიური ინსულტის განვითარებისადმი რეზისტენტობის სარწმუნო მატება ახალგაზრდა ასაკის პირებში გენი MTHFR-ის CC გენოტიპით, გენი MTHFR-ის AA გენოტიპით, გენი MTR-ის AA გენოტიპით.

დამტკიცებულია, რომ ახალგაზრდა პირებში პომოციისტეინის მინორული ალელით C/C გენი MTHFR-ის A1298C პოლიმორფიზმით, T/T გენი MTHFR-ის C677T პოლიმორფიზმით და G/G გენი MTR-ის A2756G პოლიმორფიზმით უფრო ზრდის იშემიური ინსულტის განვითარების რისკს, ვიდრე გენი MTHFR-ის A/A A1298C, C/C C677T და გენი MTR-ის A/A A2756G.

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 – ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ СТОМАТОЛОГУ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ?

¹Гасюк Н.В., ²Мазур И.П., ³Попович И.Ю., ¹Радчук В.Б.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины;

²Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев;

³Полтавский государственный медицинский университет, Украина

По состоянию на 11 марта 2020 г. распространенность коронавируса (Corona Virus Disease 2019) была признана ВОЗ пандемией [15]. Опасность пандемии заключается в том, что одновременное заболевание данной вирусной инфекцией большого числа населения инициирует перегрузку системы здравоохранения с повышенным количеством госпитализаций и летальных случаев [14].

Основные проблемы и риски состоят в том, что системы здравоохранения могут быть не готовы к обеспечению и реализации такого объема лечебных мероприятий большому количеству тяжелобольных пациентов [15].

Принимая во внимание приведенные выше факты, наиболее значимым мероприятием в ответ на инфекцию, параллельно с лечебными, является снижение скорости ее распространения, что позволит снизить нагрузку на системы здравоохранения и обеспечить уровень подготовки врачей различных специальностей для дальнейшей борьбы с коронавирусной инфекцией [16].

Covid-19 является опасным заболеванием с достаточно широкой вариабельностью клинических проявлений, которые зависят от тяжести заболевания. Следует отметить, что данный вирус способен поражать различные органы непосредственно через прямое инфицирование и опосредованно - путем реализации иммунного ответа организма [9].

Распространение вируса обеспечивается воздушно-капельным путем - вдыханием аэрированных в воздухе при кашле или разговоре частиц вируса, а также посредством попадания вируса на поверхность с последующим распространением в систему слизистых оболочек (глаза, нос, слизистая оболочка полости рта) [1].

К наиболее распространенным клиническим признакам, определяющим данное заболевание, относятся повышение температуры тела, утомляемость и сухой кашель. Довольно часто определяются мышечная и головная боль, конъюнктивит, потеря вкуса и обоняния, появление высыпаний на коже, изменение цвета конечностей. Потеря вкуса и обоняния является высокоспецифичным симптомом, может наблюдаться без сопутствующей лихорадки и кашля, по предварительным оценкам диагностируется у 80% пациентов с коронавирусной болезнью [7].

По данным ВОЗ опасными симптомами в ходе данного заболевания, при которых необходима медицинская помощь являются одышка или затруднение дыхания, чувство сжатия и боль в груди, потеря возможности разговора и движения. Наиболее частым осложнением Covid-19 являются вирусная пневмония, которая вызывает острый респираторный дистресс-синдром с последующей дыхательной недостаточностью, при которой чаще всего необходима кислородная терапия и респираторная поддержка [12].

В число осложнений входят также полиорганная недостаточность, венозная тромбоземболия и септический шок. В литературе описаны возможные отсроченные осложнения - так называемый «постковидный синдром».

На сегодняшний день реализуются специфические подходы к профилактике данного заболевания путем вакцинации. На этапе лечения, в стандартные протоколы ведения пациентов с потребностью в кислородной терапии обычно входят системные кортикостероиды и антибактериальные препараты.

Тяжелые формы заболевания с большой вероятностью развиваются у пожилых и лиц с сопутствующими системными заболеваниями, включая астму, сахарный диабет и сердечно-сосудистые нозологии. В тяжелых клинических случаях применяются средства для поддержки функций жизненно важных органов [14].

Анализируя научные данные, посвященные клиническим проявлениям, лечению и профилактике Covid-19, следует отметить, что данная эпидемия может стать первой в истории человечества пандемией, которая взята под контроль. Системам здравоохранения целесообразно подготовить контингент медицинского персонала, способный взять под контроль процесс и исход заболевания [11]. Принимая во внимание, что входными воротами для данного вируса является система слизистых оболочек верхних дыхательных путей и полости рта, в частности, целесообразно определить роль стоматолога в реализации интегрированного подхода к ведению таких пациентов, как на этапе разгара заболевания, так и клинического выздоровления.

Целью исследования является развернутая клиническая характеристика и унификация заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших COVID-19, для повышения эффективности оказания квалифицированной стоматологической помощи данному контингенту в условиях пандемии.

Материал и методы. На базе кафедры терапевтической стоматологии Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, в рамках работы лечебно-диагностического центра по оказанию помощи пациентам с патологией слизистой оболочки полости рта, пролечены 42 пациента, перенесших Covid-19, в возрасте от 36 до 70 лет, которые обращались самостоятельно или направлены врачами частных клиник г. Тернополь. Гендерное распределение пациентов составило 19 человек мужского пола и 23 женского. На этапе объективизации стоматологического статуса применяли основные клинические методы, которые включали субъективные (жалобы, анамнез заболевания и жизни пациента) и объективные (осмотр пациента с оценкой состояния слизистой оболочки полости рта: цвет, увлажненность, тургор, тщательная характеристика элементов поражения, их топографическое расположение. Констатировали состояние гигиены полости рта, уровень санации и наличие ортопедических конструкций) методы обследования. Параллельно анализировали и учитывали выписки из историй болезней, представленных лечебными заведениями.

ями, протоколы примененной терапии и степень тяжести перенесенного заболевания.

Результаты и обсуждение. При клиническом обследовании 42 пациентов, перенесших Covid-19, на этапе применения субъективных методов выявлены следующие нарушения: потеря вкуса - у 38 (90%) пациентов, нарушение слюноотделения (сухость полости рта или гиперсаливация) – 40 (95%) пациентов, чувство жжения, дискомфорта и «ползания мурашек» в области языка или других анатомических составляющих слизистой оболочки полости рта - у 29 (69%) пациентов. Жалобы на нарушение целостности слизистой оболочки полости рта и болевые ощущения, связанные с этим, выявлены у 13 (31%) пациентов.

При объективном обследовании визуализированы изменения слизистой оболочки полости рта, которые характеризовались наличием отложений различной локализации и степени интенсивности у 42 (100%) пациентов, нарушение целостности слизистой оболочки полости рта эрозивного, афтозного и язвенного характера - у 13 (31%) пациентов.

Согласно результатам проведенного клинического обследования пациентов, обратившихся за стоматологической помощью после перенесенного Covid-19, диагностировано: глосодиния – у 7 (17%) пациентов, кандидозный стоматит - у 12 (28%) пациентов, герпетический стоматит – у 5 (12%) и хронический рецидивирующий стоматит – у 8 (19%) пациентов, десквамативный глоссит – у 10 (24%) пациентов. В некоторых клинических случаях наблюдали сочетание нозологических единиц.

Основными жалобами обследованных 7 пациентов с глосодинией являлись жжение, дискомфорт и чувство «ползания мурашек» в области языка или других анатомических составляющих слизистой оболочки полости рта, 3 (43%) пациентов параллельно имели жалобы на затруднение при глотании.

Больные жаловались также на расстройство вкуса и обоняния, при этом интенсивность этих признаков была выражена значительно больше на фоне перенесенного Covid-19, чем при глосодинии с классическим клиническим течением. Следует отметить, что у 2 (29%) пациентов глосодиния отмечалась до заболевания Covid-19, а перенесенная Covid-19-инфекция спровоцировала рецидив данного заболевания.

У 5 (72%) пациентов наблюдались сенестопатии – навязчивые состояния, проявляющиеся в ощущениях увеличения размера, отека языка, инородного тела и сжатия глотки, как следствие постковидной энцефалопатии. Интенсивность парестетических ощущений преобладала в вечернее время. При этом наблюдался ряд специфических симптомов, характерных для глосодинии, которые также были положительными, а частности осторожное отношение пациентов к языку, что затрудняет речь и «симптом щипка» – отсутствие болевых ощущений при пальпации языка. Глосодиния характеризовалась полиморфизмом клинических проявлений (рис. 1).

У больных глосодинией регистрировали изменения общего состояния организма, вегетативной нервной системы в виде повышенного потоотделения, длительных головных болей, головокружения, нарушений сна, эмоциональной впечатлительности, канцерофобии. У больных глосодинией, перенесших Covid-19, определялась повышенная нервно-мышечная возбудимость – 7 (100%) пациентов, нарушение ритма сердечных сокращений - 7 (100%), выраженный дермографизм кожи – 6 (86%) пациентов.



Рис. 1. Пациентка М., 45 лет. Диагноз: глосодиния. Внешний вид языка с наличием незначительного количества наслоений и отдельных складок в области спинки

При стоматологическом обследовании наблюдали несоответствие объективной картины языка субъективной, в сторону максимальной выраженности последней. Язык характеризовался наличием единичных отпечатков зубов и незначительного количества наслоений в области спинки. Ощущение жжения характеризовалось симметричностью локализации с тенденцией к усилению в вечернее время, во время эмоциональных нагрузок и исчезали во время приема пищи и сна. Довольно часто диагностировали нарушение слюноотделения, преимущественно в сторону снижения. У 5 (71%) пациентов наблюдали снижение глоточного и релаксов мягкого неба. Период максимальной выраженности клинических проявлений заболевания совпадал с периодом угасания коронавирусной болезни, обострением соматической патологии и стрессовыми состояниями, индуцированными влиянием вируса.

Влияние Covid-19 на слюнные железы и саливацию диагностировано у 40 (95%) пациентов в виде нарушения слюноотделения, при этом у 29 (69%) пациентов – гипосаливация, у 13 (31%) – тенденцию к повышению слюноотделения. Данные симптомы присущи контингенту пациентов с герпетическими и афтозными поражениями слизистой оболочки полости рта.

Дисгевзия – нарушение вкуса, диагностирована у 21 (50%) пациента, перенесшего Covid-19.

Среди обследованных больных, перенесших Covid-19, кандидозные поражения слизистой оболочки полости рта диагностированы у 12 (28%) пациентов. Среди клинико-морфологических форм превалировал острый псевдомембранозный кандидоз – 9 (75%) пациентов, а в 3 (25%) случаях – хронический гиперпластический кандидозный стоматит в сочетании с микотическими поражениями углов рта – 7 (58%) пациентов.

Больные острым псевдомембранозным кандидозом жаловались на наличие наслоений, жжение слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта во время приема пищи, особенно раздражающей. При хроническом гиперпластическом кандидозном стоматите жалобы были преимущественно на наличие плотных наслоений и сухости слизистой оболочки полости рта.

Из анамнеза больных установлено, что в протоколы лечения острой респираторной болезни были включены антибактериальные препараты, системные глюкокортикоиды и поддерживающая кислородная терапия.

При осмотре полости рта отмечено поражение слизистой оболочки преимущественно щек, языка и губ. Слизистая оболочка полости рта ярко гиперемирована, сухая. На фоне гиперемии визуализировались наслоения, по внешнему виду напоминающие «свернувшееся молоко». Наслоения повышались над уровнем слизистой оболочки. Цвет их был вариабелен, от молочно-белого до серого и желтого. При попытке снять шпателем наблюдали яркую гиперемию прилегающей слизистой оболочки (рис. 2).



Рис. 2. Пациент К., 41 год. Диагноз: острый псевдомембранозный кандидозный стоматит. Внешний вид слизистой оболочки щек и красной каймы, покрытых наслоениями, напоминающими «свернувшееся молоко»

Следует отметить ухудшение общего состояния гигиены полости рта, что объясняется ее невозможностью проведения, учитывая применение кислородных масок.

Развитие и максимальная выраженность клинических признаков отвечали периоду угасания коронавирусной болезни. При тяжелом течении Covid-19 ячейки наслоений сливались в сплошные пленочные поверхности с тенденцией к утолщению и распространению на все участки полости рта. У 7 (58%) пациентов выявлены микотические заеды в углах рта, покрытые белесоватым налетом или пигментированные на фоне обработки антисептическими препаратами при попытке самолечения (рис. 3).



Рис. 3. Пациент К., 41 год. Диагноз: острый псевдомембранозный кандидозный стоматит. Внешний вид слизистой оболочки языка, покрытого наслоениями, красной каймы и углов рта

Среди пациентов, обратившихся за стоматологической помощью после перенесенного Covid-19 у 8 (19%) диагностирован хронический рецидивирующий стоматит – хроническое заболевание слизистой оболочки полости рта, характеризующееся периодическим появлением афт, длительным течением с периодическими обострениями.

Больные жаловались на наличие одной или нескольких язв в полости рта, нарушение приема пищи и разговора, общую слабость (рис. 4).



Рис. 4. Пациент С., 34 года. Диагноз: язвенная форма хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Язва покрыта фибриновым налетом с венчиком гиперемии по периферии

Во время стоматологического осмотра на языке и деснах на фоне неизменной слизистой оболочки диагностировали наличие одной или нескольких эрозий округлой формы, покрытых фибриновым налетом и окруженных ярко-красным венчиком гиперемии. Элементы поражения мягкие, резко болезненные при пальпации. Рецидивы диагностировали в период угасания коронавирусной болезни. Следует отметить, что у большинства пациентов, перенесших Covid-19, диагностировали глубокие, кратерообразные рубцующиеся афты, окруженные участком гиперемии – стоматит Сеттона.

У пациентов, перенесших Covid-19, диагностировали острый герпетический стоматит в 5 (12%) случаев. Заболевание развивалось в период выздоровления и имело преимущественно острое начало с признаками общего недомогания и головной боли. Основными жалобами пациентов являлись боли в полости рта во время приема пищи, нарушение речи, наличие многочисленных эрозий.

При объективном обследовании слизистая оболочка полости рта была гиперемирована, отечная с многочисленными эрозиями, которые имели полициклические очертания. Пальпация элементов поражения резко болезненна. Элементы поражения располагались преимущественно на твердом небе, слизистой оболочке губ и щек (рис. 5).

Наряду с этим нередко поражается красная кайма губ, а также кожа, граничащая с ней. При этом элементы поражения характеризовались преимущественно корочками и чешуйками.

Почти все обследованные пациенты отмечали наличие наслоений на спинке языка и неприятный запах из полости рта, который обусловлен активной жизнедеятельностью видового состава микрофлоры и нарушением вкусовых ощущений и обоняния.



Рис. 5. Пациентка Л., 46 лет. Диагноз: острый герпетический стоматит. Эрозии с полициклическими очертаниями на стадии эпителизации. Усиление четкости сосудистого рисунка

Нарушение кровообращения микроциркуляторного звена сосудистого русла слизистой оболочки полости рта проявлялось у 14 (33%) пациентов. Основными жалобами при этом были изменение цвета слизистой оболочки.

Геморрагические проявления на слизистой оболочке полости рта встречались у пациентов с отягощенным течением заболевания Covid-19 и пациентов с наличием в анамнезе патологии сердечно-сосудистой системы.

Во время стоматологического осмотра наблюдали умеренный цианоз и отек губ. На слизистой оболочке губ визуализировался сосудистый рисунок. Цвет слизистой был вариабельным от бледно-розового до цианотического. Визуализировались также петехиальные и пурпурные кровоизлияния на вентральной поверхности языка (рис. 6).



Рис. 6. Пациент В., 56 лет. Диагноз: расширение сосудов вентральной поверхности языка и геморрагические пятна

Десквамативный глоссит у пациентов, перенесших Covid-19, диагностировали в 10 (12%) случаях.

Заболевание также развивалось преимущественно в период выздоровления и почти не сопровождалось нарушением общего состояния пациентов. Основными жалобами пациентов были парестезии, ощущение жжения, которые усиливались во время еды и наличие пятен на языке.

При объективном обследовании на боковых поверхностях

языка или спинке визуализировались одно или несколько пятен ярко-красного цвета – очаги десквамации эпителия, которые, сливаясь между собой, образовывали специфический рисунок. Отмечалось повышенное ороговение нитевидных сосочков языка по периферии пятен (рис. 7).



Рис. 7. Пациент Н., 44 года. Диагноз: десквамативный глоссит. Очаг десквамации с венчиком гиперкератоза на боковой поверхности языка

Известно, что коронавирусная инфекция имеет мукотропное действие на слизистую оболочку полости рта, инициирует временные нарушения слюноотделения – 40 (95%) пациентов, при этом у 29 (69%) выявлена гипосаливация, у 13 (31%) пациентов – тенденция к повышению слюноотделения, у 21 (50%) пациента - понижение вкусовой и обонятельной чувствительности. Следует отметить, что все пациенты указывали на восстановление вкуса в разные сроки после выздоровления.

Вирус острой респираторной инфекции Covid-19 оказывает нейротропное действие в том числе и на челюстно-лицевую область. Пациенты отмечают жжение в полости рта, потерю вкуса - 90%, расстройства слюноотделения - 95%, чувство жжения, дискомфорта и «ползания мурашек» в области языка или других анатомических составляющих слизистой оболочки полости рта - 69% пациентов. В проведенном исследовании выявлены сенестопатии у пациентов, перенесших Covid-19 – навязчивые состояния, проявляющиеся в ощущениях увеличения размера, отека языка, инородного тела и сжатия глотки, что нашло свое отражение в работах [16], как постковидная энцефалопатия. При этом данное заболевание чаще диагностировалось у лиц женского пола, перенесших Covid-19. Исходя из данных о цикличности дифференциации эпителия слизистой оболочки полости рта [2,4], в возрасте от 38 до 78 лет глосидиния диагностируется в 20% случаев. Случаи глосидинии в детском и подростковом возрасте не зафиксированы.

Патогенетические аспекты глосидинии интерпретируются по данным А.С. Яворской и соавт. [5] как висцеро-рефлекторный стволовой синдром, индуцированный поражением группы ядер ствола мозга висцеральной патологией на фоне вегетососудистой дистонии. За счет анатомического и функционального родства волокон блуждающего, тройничного и языкоглоточного нервов инициируются нарушения чувствительности – парестезии, сенестопатии, которые проецируются на различные анатомические участки полости рта и лица.

Патогенез глосодинии у пациентов, перенесших Covid-19, довольно мультифакторный и, по нашему мнению, включает в себя нарушение взаимодействия психологических факторов, нейрофизиологических составляющих и дисбаланс именно вегетативной иннервации слизистой оболочки полости рта. Необходимо добавить гипоксические изменения тканей вследствие массивного оксидативного стресса тканей на фоне перенесенного Covid-19. Кроме того, у части пациентов зафиксирован ряд предпосылок, которые способствуют развитию данного синдрома и включают в себя как местные факторы (ортопедические конструкции), так и соматические (патология внутренних органов и систем), которые в постковидный период имели тенденцию к обострению [3]. Довольно часто диагностировано нарушение слюноотделения, преимущественно в сторону снижения саливации [8,13].

Глосодинию у пациентов, перенесших Covid-19, следует расценивать как мультидисциплинарную проблему, которая охватывает значительный круг интересов прежде всего неврологов, поскольку на первый план выходит гипоксия тканей как следствие оксидативного стресса после перенесенного заболевания, а также стоматологов, и врачей общей практики.

Изменения микрофлоры полости рта проявлялись в виде кандидозных поражений. Патогенез развития кандидозных поражений у лиц, перенесших Covid-19, по нашему мнению, первично обусловлен комплексным мощным иммуносупрессивным влиянием глюкокортикоидов на организм в целом, местным подавляющим влиянием кислородной маски на барьерную функцию слизистой оболочки полости рта и системной антибиотикотерапии. Вопрос первопричины кандидоза у данного контингента лиц остается дискуссионным и рассматривается как с позиций иммуносупрессивного влияния самого вируса на организм в целом, так и последствий антибиотикотерапии, примененной при лечении пневмонии [6,10].

Ухудшение течения заболеваний пищеварительной системы, в частности десквамативный глоссит, обусловлены рядом факторов в виде системной массивной антибиотикотерапии, гипоксических и вегетативных изменений, которые инициируют нарушения трофики эпителия спинки языка, и как следствие, повышение десквамации.

Патогенез хронического рецидивирующего афтозного стоматита у данного контингента лиц, по нашему мнению, имеет двунаправленную связь, в частности обусловлен иммуносупрессивным влиянием вируса и, как следствие, нарушениями иммунологических механизмов в организме человека, что вызывает снижение иммунологической реактивности и нарушение неспецифической защиты. Вторая составляющая – угнетающее действие антибиотикотерапии на видовой состав микрофлоры кишечника и развитие в дальнейшем бактериальной аллергии, когда имеет место перекрестная иммунная реакция за счет антигенного сходства бактериальной микрофлоры полости рта и эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта, что обуславливает их ложную атаку антителами.

Механизм развития и индукторы острого герпетического стоматита у пациентов, перенесших Covid-19, по всей вероятности, первично обусловлены иммуносупрессивным влиянием самого вируса, на фоне которого активизировалась герпесвирусная инфекция, как аутоинфекционная.

Изменения кровеносной системы и микроциркуляции,

которые проявляются появлением геморрагических изменений слизистой оболочки полости рта в виде пятен, согласуется с новыми научными исследованиями относительно риска развития ДВС-синдрома у пациентов, инфицированных коронавирусом [14].

Тромботические осложнения являются одной из самых сложных проблем у пациентов с Covid-19. Предварительные данные об обобщающих результатах пандемии Covid-19 показали, что у пациентов гематологические изменения проявляются тромбоцитопенией (36,2%) и повышенным D-димера. Эти параметры коррелируют со степенью тяжести заболевания [7]. При этом изменение сосудистого рисунка слизистой целесообразно интерпретировать как нарушение кровообращения микроциркуляторной цепи сосудистого русла, которое является патофизиологическим обострением данной патологии [7,14].

Выводы. Подводя итоги обследования пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, перенесших Covid-19, определен ряд нозологий, которые индуцированы первично иммуносупрессивным влиянием вируса на организм, что спровоцировало аутоинфекционный ответ побочным действием и подавляющим эффектом лекарственных препаратов, включенных в протоколы лечения Covid-19 и его осложнений, и является отражением тропности данного вируса к определенным составляющим сосудистого русла. При этом у пациентов после перенесенного Covid-19 было диагностировано: глосодиния – 7 (17%) пациентов, кандидозный стоматит – 12 (28%) пациентов, герпетический стоматит – 5 (12%) пациентов и хронический рецидивирующий стоматит – 8 (19%), десквамативный глоссит - у 10 (24%) пациентов. В некоторых клинических случаях наблюдали сочетание нозологических единиц – 10 (24%) пациентов.

Отсутствие унифицированных подходов к первопричине изменений слизистой оболочки полости рта у данного контингента лиц и дефицит знаний о патофизиологических механизмах персистенции Covid-19, особенно остро ставит вопрос о целесообразности разработки алгоритмов квалифицированной стоматологической помощи пациентам, перенесшим Covid-19, и ее реализации в ежедневной практике стоматолога в условиях карантина.

Полученные результаты диктуют необходимость разработки алгоритма стоматологического обследования с учетом спектра диагностируемых нозологических единиц слизистой оболочки полости рта у пациентов с Covid-19 в условиях пандемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. *Consilium Medicum*. 2020;3:12-20.
2. Гасюк Н.В., Ерошенко Г.А. Сравнительная характеристика течения процесса дифференциации буккального эпителия в гендерном аспекте. *Медицинский академический журнал*. 2015; 1(XV):68-72.
3. Гасюк Н.В., Мазур І.П. Клінічні стани: печіння порожнини рота. Що може зруйнувати бездоганну роботу стоматолога — глосодинія чи непереносимість сплавів та матеріалів? Лікаряю, що практикує. 2020;1:40-45.
4. Гасюк Н.В. Комплексна цитологічна характеристика перебігу процесу диференціації буккального епітелію у осіб

жіночої статі молодого віку залежно від фази менструального циклу. Вісник проблем біології і медицини. 2015;2(119): 33-36.

5. Корешкина МИ. Почему трудно поставить диагноз «синдром горящего рта»? РМЖ: Медицинское обозрение. 2018;9:10-13.

6. Лавровская ЯА, Романенко ИГ, Лавровская ОМ, Придатко ИС. Кандидоз слизистой оболочки рта при дисбиотических изменениях. Крымский терапевтический журнал. 2017;3:27-30.

7. Македонова ЮА, Поройский СВ, Гаврикова ЛМ, Афанасьева ОЮ. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших Covid-19. Вестник ВолгГМУ. 2021;1(77):111-115.

8. Морозова СВ, Мейтель ИЮ. Ксеростомия: причины и методы коррекции. Медицинский совет. 2016;1:124-128.

9. Никифоров ВВ, Суранова ТГ, Миронов АЮ, Забозлаев ФГ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М; 2020. - 48 с.

10. Ушаков РВ, Елисеева НБ, Полевая НП. Современные методы диагностики, устранения и профилактики галитоза: учебное пособие. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.; 2016. – 81 с.

11. Хабадзе ЗС, Соболев КЭ, Тодуа ИМ, Морданов ОС. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID 19 (SARS-CoV-2): одноцентровое описательное исследование. Endodontics today. 2020;18:4-9.

12. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY., Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol. 2013;21:544-555.

13. Ettlin DA, Sommer I, Brönnimann B. Design, construction, and technical implementation of a web-based interdisciplinary symptom evaluation (WISE) – a heuristic proposal for orofacial pain and temporomandibular disorders. J. Headache Pain. 2016;1(1):77.

14. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020;395:470-473.

15. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325-328.

16. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63(3):457-460.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS OF DISEASES OF THE ORAL MUCOSA IN PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19 – WHAT DOES A DENTIST NEED TO KNOW IN A PANDEMIC?

¹Hasiuk N., ²Mazur I., ³Popovych I., ¹Radchuk V.

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; ²Shupyk National Healthcare University of Ukraine; ³Poltava State Medical University, Ukraine

ization and unification of diseases of the oral mucosa in patients who underwent Covid-19, in order to increase the effectiveness of qualified dental care for this group of people in a pandemic and create conditions for continuous professional development of dentists.

42 patients were attended, who came through Covid-19, aged 36 to 70 years, who applied independently or were referred by doctors of private clinics in the city of Ternopil. The gender distribution of patients was 19 males and 23 females.

Clinical examination of patients with acute respiratory viral infection Covid-19, at the stage of subjective methods, revealed the following complaints: loss of taste was found in 38 people (90%) patients, salivation disorders (dry mouth or hypersalivation) - in 40 people (95%) patients, burning sensation, discomfort and «creeping ants» in the tongue or other anatomical components of the oral mucosa in 29 people (69%) patients. Complaints about the integrity of the oral mucosa and the associated pain were associated with pain in 13 people (31%).

Patients diagnosed with Covid-19 were diagnosed with glossodynia 7 individuals, (17%), candidal stomatitis 12 individuals, (28%), herpetic stomatitis 5 individuals, (12%), and chronic recurrent aphthous stomatitis 8 individuals, (19%), desquamative glossitis in 10 people (24%). In some clinical cases, 10 people (24%) observed a combination of nosological units. The obtained results substantiate the development of the necessary algorithm of dental examination of dental data of patients in a pandemic.

Keywords: virus, oral cavity, plaque, burning, mucous membrane.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 – ЧТО НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ СТОМАТОЛОГУ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ?

¹Гасюк Н.В., ²Мазур И.П., ³Попович И.Ю., ¹Радчук В.Б.

¹Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины; ²Национальный университет здравоохранения Украины им. П.Л. Шупика, Киев; ³Полтавский государственный медицинский университет, Украина

Целью исследования является развернутая клиническая характеристика и унификация заболеваний слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших Covid-19, для повышения эффективности оказания квалифицированной стоматологической помощи данному контингенту лиц в условиях пандемии.

Пролечены 42 пациента, перенесших Covid-19, в возрасте от 36 до 70 лет, которые обращались самостоятельно или были направлены врачами частных клиник г. Тернополь. Гендерное распределение пациентов - 19 лиц мужского пола и 22 женского.

При клиническом обследовании пациентов, перенесших вирусную инфекцию Covid-19, на этапе применения субъективных методов, выявлены следующие нарушения: потеря вкуса - 38 (90%) пациентов, слюноотделения (сухость полости рта или гиперсаливация) – 40 (95%) больных, ощущение жжения, дискомфорта и «ползания мурашек» в области языка или других анатомических составляющих слизистой оболочки полости рта - у 29 (69%) пациентов. Жалобы на нарушение целостности слизистой оболочки полости рта и связанные с этим болевые ощущения – 13 (31%) пациентов.

У пациентов после перенесенного Covid-19 диагностировали: глосидию – у 7 (17%), кандидозный стоматит

– у 12 (28%) пациентов, герпетический стоматит – у 5 (12%) и хронический рецидивирующий стоматит – у 8 (19%) пациентов, десквамативный глоссит – у 10 (24%). В некоторых клинических случаях наблюдали сочетанное проявление нозологических единиц – 10 (24%).

При объективном обследовании визуализированы изменения слизистой оболочки полости рта, которые характеризо-

вались наличием налета различной локализации и степени интенсивности у всех пациентов, нарушением целостности слизистой оболочки полости рта эрозивного, афтозного и язвенного характера - у 13 (31%) пациентов.

Полученные результаты диктуют необходимость разработки алгоритма стоматологического обследования пациентов, перенесших Covid-19, в условиях пандемии.

რეზიუმე

COVID-19-ით დაავადებულ პაციენტებში პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაავადებების კლინიკური მახასიათებლები - რა უნდა იცოდეს სტომატოლოგმა პანდემიის პირობებში?

¹ნ.გასიუკი, ²ი.მაზური, ³ი.პოპოვიჩი, ⁴ვ.რადზუკი

¹ტერნოპოლის ი.გორბანევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²უკრაინის პ. შუპიკის სახ. ჯანდაცვის ეროვნული უნივერსიტეტი, კიევი; ³პოლტავას სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დაავადებების დეტალური კლინიკური აღწერა პაციენტებში, რომლებმაც მოიხადეს COVID-19.

დაკვირვება მიმდინარეობდა 36-დან 70 წლის ასაკის 42 პაციენტზე, რომლებმაც მოიხადეს COVID-19, მათ შორის 19 იყო მამაკაცი და 22 ქალი.

პაციენტების კლინიკური გამოკვლევის დროს გამოვლინდა შემდეგი დარღვევები: გემოს დაკარგვა - 38 (90%) პაციენტი, პირის სიმშრალე ან ჰიპერსალივაცია - 40 (95%) პაციენტი, წვის და დისკომფორტის შეგრძნება ენის არეში - 29 (69%) პაციენტი. ჩივილები პირის ღრუს ლორწოვანი გარსის დარღვევაზე და მასთან დაკავშირებულ ტკივილზე აღინიშნებოდა 13 (31%) პაციენტში.

პაციენტებს, რომლებმაც გადაიტანეს COVID-19, (n=42) დაუდგინათ: გლოსოდინია - 7 (17%) პაციენტი,

კანდიდოზური სტომატიტი - 12 (28%), პაციენტი, პერპეტუური სტომატიტი - 5 (12%) პაციენტი, ქრონიკული მორეციდივე სტომატიტი - 8 (19%) პაციენტი, დესქვამაციური გლოსიტი - 10 (24%) პაციენტი. 10 (24%) პაციენტს აღენიშნა ნოზოლოგიური ერთეულების კომბინირებული გამოვლინება.

ობიექტური გამოკვლევით დადგენილია პირის ღრუს ლორწოვან გარსში ცვლილებები, რომლებიც ხასიათდება სხვადასხვა ლოკალიზაციითა და ინტენსივობით, ეროზიული, აფთოზური და წყლულოვანი ხასიათის პირის ღრუს ლორწოვანის მთლიანობის დარღვევით ყველა პაციენტში.

მიღებული შედეგები დღის წესრიგში აყენებს COVID-19-ით დაავადებულ პაციენტებში სტომატოლოგიური გამოკვლევისათვის აუცილებელი ალგორითმის შემუშავებას.

INACTIVATED COVID-19 VACCINE CAN INDUCE REACTIVE POLYARTHRITIS IN OLDER PATIENTS: REPORT OF TWO CASES

Türk S.M., Öztürk Z., Karataş D., Gönüllü E.

Sakarya University Faculty of Medicine, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Turkey

Reactive arthritis (ReA) is an acute, sterile, non-suppurative and inflammatory arthropathy that usually follows infection process. Gastrointestinal, genitourinary and respiratory tract infections generally provoke reactive arthritis. ReA may develop in patients with COVID-19 [1,2]. Also, ReA can be seen after vaccination. ReA cases have been reported after tetanus, combined diphtheria-poliomyelitis-tetanus toxoid, hepatitis B or influenza vaccination [3–6]. We present two cases with ReA induced by inactivated coronavirus 2019 (COVID-19) vaccination (CoronaVac, Sinovac).

Case presentation. *Case 1:* A healthy 72-year-old female patient presented with pain and swelling in the joints that started approximately 3 weeks after the inactivated COVID-19 vaccination. There was arthritis in left elbow, bilateral knees and right ankle on physical examination. She had no fever, previous rheumatologic symptoms, no history of psoriasis. The patient had been unable to walk. C-reactive protein (CRP) 237 mg/L, sedimentation rate 75 mm/h, leukocyte count 13.2 K/uL (neutrophil 7.6 K/uL), ferritin 310 µg/L; rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrulline protein (CCP), anti nuclear antibody (ANA) were negative. Brucella, hepatitis B and C, HIV were also negative. The patient did not have any recent infection. Antibody titers Chlamydia trachomatis or Parvovirus B19 (in IgM class) were also negative. There was no clinical history of gout arthritis. Urine cultures were negative. PCR test for COVID-19 was negative. No signs of pneumonia, hilar and mediastinal lymphadenopathy were detected in thorax computed tomography. The patient was diagnosed with ReA induced by inactivated COVID-19 vaccination (Sinovac). Prednisolone 20 mg/day was initiated. Arthritis regressed in two weeks. CRP and sedimentation decreased to normal levels. On follow-up, she had improved joints swelling.

Case 2. A healthy 79-year-old female patient applied to the emergency room because of pain and swelling in the hand joints for five days after the 2nd dose of inactivated COVID-19 vaccine. There was arthritis in both wrists, hand joints and left ankle (Fig. 1, 2). The patient did not have arthralgia or arthritis complaints before. There was no history of psoriasis. CRP was 215 mg/L, sedimentation rate 77 mm/h, leukocyte 11.9 K/uL (neutrophil 11.2 K/uL), procalcitonin negative, uric acid 5 mg/dL; RF, CCP, ANA were negative. Serology for brucella was negative. She did not have any recent infection. COVID-19 PCR was negative. The patient did not have clinical history of gout arthritis. Methylprednisolone 40 mg/day therapy was initiated for the patient. One week later, in the outpatient clinic control, a slight elevation of CRP still persisted. There was a residual mild inflammation and pain.

COVID-19 lead to increased mortality worldwide. In most developed countries COVID-control efforts focus on the vaccination. Some infections can be prevented by vaccination. On the other hand, vaccines prevent infections that can trigger autoimmunity [7]. However, there are also immunological events reported after vaccination. There are cases of arthritis reported post tetanus vaccination [3], polyarthritis with erythema nodosum caused by hepatitis B vaccine [8]. ReA is typically defined as an inflammatory arthritis not directly caused by culture-prov-

en infection of joint tissue, but rather after infection at another site. Acute reactive arthritis typically lasts 6 months or less in one-half of patients and symptoms resolve for most in 1 year. HLA-B27 is found in 50% to 80% of patients with reactive arthritis [9]. The mechanism of reactive arthritis is still unclear. Molecular mimicry from adjuvants used to stimulate the immune response during vaccination may also play a role in developing autoimmunity as suggested in patients with multiple sclerosis or lupus, particularly in those who carry certain HLA haplotypes [10]. Some patients who develop rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus after vaccination have been shown to be carriers for HLA-DR1 or HLA DR 4 / HLA B27[11].



Fig. 1. Images of arthritis in metacarpophalangeal joints



Fig. 2. Images of arthritis in the left ankle

Previously, reactive arthritis after COVID-19 infection has been described [1]. This report represents the first detailed description of a possible reactive arthritis following inactivated COVID-19 vaccination. We present the cases of polyarthritis that developed in 1-3 weeks after the COVID-19 vaccine. Although reactive arthritis is more common in young people, healthcare workers should be aware of the development of post inactivated COVID-19 vaccine reactive arthritis in older patients. Both patients in our study were over 70 years old and presented with polyarthritis that developed after vaccination. RF and ANA were negative and patients responded well to short-term steroid therapy, arthritis were not resistant. We should pay attention to vaccine-induced immunological reactions, especially in the elderly patient.

Considering the post-vaccine arthritis cases published previously, it is important to recognize that reactive arthritis can be induced as one of the adverse reactions of inactivated COVID-19 vaccination.

REFERENCES

1. Ono K, Kishimoto M, Shimasaki T, Uchida H, Kurai D, Deshpande GA, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open*. 2020;6. doi:10.1136/rmdopen-2020-001350
2. Jali I. Reactive Arthritis After COVID-19 Infection. *Cureus*. 2020;12: e11761.
3. Kesiktaş FN, Yemisen M, Gün K, Uludağ M, Dernek B. A Case of Reactive Arthritis Developed After Tetanus Vaccine. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp dergisi*. 2015. pp. 147–149. doi:10.5222/iksst.2015.147
4. Maillfert JF, Tonolli-Serabian I, Cherasse A, Demoux AL, Tavernier C, Piroth L. Arthritis following combined vaccine against diphtheria, polyomyelitis, and tetanus toxoid. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18: 255–256.
5. Hassan W, Oldham R. Reiter's syndrome and reactive arthritis in health care workers after vaccination. *BMJ*. 1994;309: 94.
6. Asakawa J, Kobayashi S, Kaneda K, Ogasawara H, Sugawara M, Yasuda M, et al. Reactive arthritis after influenza vaccination: report of a case. *Mod Rheumatol*. 2005;15: 283–285.
7. Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18: 181–184.
8. Rogerson SJ, Nye FJ. Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *BMJ*. 1990;301: 345.
9. Schmitt SK. Reactive Arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31: 265–277.
10. Maillfert JF, Sibilis J, Toussirot E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology*. 1999. pp. 978–983. doi:10.1093/rheumatology/38.10.978
11. Ferrazzi V, Jorgensen C, Sany J. Inflammatory joint disease after immunizations. A report of two cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64: 227–232.

SUMMARY

INACTIVATED COVID-19 VACCINE CAN INDUCE REACTIVE POLYARTHRITIS IN OLDER PATIENTS: REPORT OF TWO CASES

Türk S.M., Öztürk Z., Karataş D., Gönüllü E.

Sakarya University Faculty of Medicine, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Turkey

Reactive arthritis is an acute, sterile, non-suppurative and inflammatory arthropathy that usually follows infection process. Gastrointestinal, genitourinary and respiratory tract infections generally provoke reactive arthritis. Also, reactive arthritis can be seen after vaccination. Reactive arthritis cases have been reported after tetanus, combined diphtheria-poliomyelitis-tetanus toxoid, hepatitis B or influenza vaccination. Although reactive arthritis is more common in youngs, healthcare workers should be aware of the development of post inactivated COVID-19

vaccine reactive arthritis in older patients. We present two cases with ReA induced by inactivated coronavirus 2019 (COVID-19) vaccination (CoronaVac, Sinovac). Both patients in our study were over 70 years old and presented with polyarthritis that developed after vaccination. Rheumatoid factor and anti-nuclear antibody were negative and patients responded well to short-term steroid therapy, arthritis were not resistant.

Keywords: Inactivated COVID-19 vaccine, reactive arthritis, infections, vaccinations, immunology.

РЕЗЮМЕ

НЕАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА COVID-19 МОЖЕТ ВЫЗЫВАТЬ РЕАКТИВНЫЙ ПОЛИАРТРИТ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Тюрк С.М., Озтюрко З., Караташу Д., Генюлю Э.

Университет Сакарья, медицинский факультет, отделение ревматологии, отделение внутренней медицины, Турция

Реактивный артрит - острая, стерильная, негнояная и воспалительная артропатия, которая возникает после инфекционного процесса. Инфекции желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и дыхательных путей провоцируют реактивный артрит, который может развиваться после вакцинации. В литературе имеются данные о развитии реактивного артрита после вакцинации против столбняка, комбинированной вакцинации против дифте-

рии, полиомиелита и столбняка, гепатита В или гриппа. Реактивный артрит часто встречается у лиц молодого возраста. На сегодняшний день имеются случаи развития реактивного артрита после инактивированной вакцины COVID-19 у пожилых пациентов.

Описаны два случая развития реактивного артрита, вызванного вакцинацией против COVID-19 (CoronaVac, Sinovac). В обоих случаях пациенты были старше 70 лет и

имели полиартрит, развившийся после вакцинации. Ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела были отрицательными, пациенты хорошо отвечали на краткосрочную стероидную терапию, артрит был нерезистентным.

რეზიუმე

არააქტიური COVID-19 ვაქცინამ შეიძლება გამოიწვიოს რეაქტიული პოლიართრიტი ხანდაზმულ პაციენტებში (შემთხვევები პრაქტიკიდან)

ს. თურქი ზ.ოზთიურქო, დ.კარატაშუ, ე.გენიულიუ

საქარიას უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი, რევმატოლოგიის განყოფილება, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, თურქეთი

რეაქტიული ართრიტი წარმოადგენს მწვავე, სტერილურ, არასასურველ და ანთებით ართროპათიას, რო-

მელიც წარმოიშევა ინფექციური პროცესის შედეგად. რეაქტიული ართრიტის პროვოცირება ხდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, შარდ-სასქესო სისტემის და სასუნთქი გზების ინფექციებით, ასევე, არის შემთხვევები, როდესაც რეაქტიული ართრიტი გამოწვეულია ვაქცინაციის შედეგად. ლიტერატურაში აღერილია შემთხვევები რეაქტიული ართრიტის განვითარებისა ტეტანუსის, კომბინირებული დიფტერია-პოლიომიელიტი-ტეტანუსის, ჰეპატიტი B ან გრიპის ვაქცინაციის შემდეგ ძირითადად ახალგაზრდებში.

ავტორების მიერ აღწერილია რეაქტიული ართრიტის განვითარების 2 შემთხვევა ხანდაზმულ პაციენტებში (70 წელზე მეტი) COVID-19 ვაქცინაციის შემდეგ (CoronaVac, Sinovac). ორივე პაციენტს განუვითარდა პოლიართრიტი.

რევმატოიდული ფაქტორი და ანტიბირთვული ანტი-სხეულები უარყოფითი იყო და პაციენტები კარგად პასუხობდნენ მოკლევადიან სტეროიდულ თერაპიას, ართრიტი არ იყო რეზისტენტული.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA

Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A.

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Skin and Venereal Diseases, Vinnytsia, Ukraine

The prevalence of scleroderma is 32-45 cases per 100,000 population, the second most common disease after lupus erythematosus from the group of diffuse connective tissue diseases [5,18]. To nowadays, the etiology of localized scleroderma remains incompletely learned [22]. It is believed that the disease occurs due to a complex interaction of genetic and exogenous factors. There are several pathogenetic pathways ("models") for the development of localized scleroderma. In addition to genetic predisposition, the pathology of the microcirculatory tract and microcirculation disorders play an important role [5,10].

The importance of endothelial dysfunction in the implementation of localized scleroderma is evidenced by the fact that the disease develops mainly in the vascular wall and in structural elements of connective tissue [3,4]. There is spasm and obliteration of blood vessels. Tissue ischemia and cytokine imbalance in localized scleroderma induce endothelial cell damage, which is accompanied by the development of endothelial dysfunction (proliferative, vascular, adhesive) [8,11].

According to researchers, in patients with scleroderma, high levels of plasma ET-1 can contribute to vascular damage by regulating vascular growth factors and inducing vascular remodeling, which is an important mechanism of skin fibrosis [1].

Other studies indicate that vascular endothelial growth factor (VEGF) is a potent angiogenic peptide and a major regulator of vascular growth. Hypoxia and tissue ischemia lead to the expression of angiogenic growth factors, including VEGF-A [6]. Due to its relationship with both normal and abnormal angiogenesis,

VEGF has become an attractive target for both proangiogenic and antiangiogenic therapy. It is believed that the expression of VEGF and its receptors increases in the skin of patients with scleroderma. However, data on the content of VEGF-A in different clinical forms are quite contradictory. In particular, dysregulation of VEGF-A may be associated with microangiopathy, atherosclerotic and stenotic lesions [15]. Therefore, it is advisable to determine the level of this cellular regulator in this pathology.

In addition, the role of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in the pathogenesis of scleroderma has been reported. VCAM-1 induces a number of pro-inflammatory cytokines in the body, such as IL-1 β and TNF- α , which initiate the binding of monocytes to activated and damaged endothelial cells. In the future, monocytes can promote costimulation and transmigration of inflammatory cells into the extracellular matrix and cause disruption of angiogenesis. When overexpressed, these adhesion molecules can be detected in a circulating soluble form and are considered markers of basic activity and endothelial damage. In addition, the expression of VCAM-1 can be induced by TNF- α in a dose-dependent manner [13]. Other studies have shown that VCAM-1 expression correlates with disease activity and severity [16].

At the same time, there are a limited number of studies examining the role of endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and cell adhesion molecules (VCAM) in the pathogenesis of local scleroderma, which determines the relevance of the proposed study.

The objective of the study - to establish the lesions of vascular, proliferative, adhesion functions of endothelium by the content of endothelin-1, vascular endothelial growth factor and cellular adhesion molecules in different clinical forms of localized scleroderma, depending on the duration of the disease and the age of patients; to analyze the relationships between different aspects of endothelial dysfunction.

Material and methods. The study included 78 patients with localized scleroderma (main group) and 35 healthy individuals (control group). Patients were hospitalized in the "Vinnytsia Regional Clinical Dermatological and Venereological Center of the Vinnytsia Regional Council" from 2019 to 2021 and were admitted to the hospital during the manifestation or exacerbation of the disease. Criteria for inclusion in the study were: the presence of signs of localized scleroderma (typical erythema, edema, compaction); no signs of systematic process; written informed consent to participate in the study under the Helsinki Declaration of Patients' Rights.

At the beginning of the study, all patients underwent clinical (detailed collection of complaints, history of the disease, careful objective examination), laboratory (general, biochemical), enzyme-linked immunosorbent assay methods (endothelin-1 content, vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and adhesion molecule vascular endothelium (VCAM-1) concentration in plasma).

The mean age of the people was 44.2 ± 17.6 years (10-81 years). According to the gender distribution, among the persons included in the study, the predominance of women (73 persons, 64.6%) compared to men (40 persons, 35.4%) was noted. The main and control groups were comparable in age and gender, table. 1

To study the proliferative activity of the endothelium, the level of angiogenesis factor (human vascular endothelial growth factor - VEGF), isoform VEGF-165, pg/ml (BioSource International (USA)) was determined. To set the adhesive peculiarities of endothelium the concentration of VCAM-1 in plasma was measured (Bender MedSystems (USA)). Endothelin-1 concentration was determined using Biomedica kits (Canada). All enzyme-linked immunosorbent assays were performed by sandwich by enzyme-linked immunosorbent assay.

For statistical analysis of the obtained results we have used a package of general purpose data processing programs "Statistica for Windows" version 7.0 (Stat Soft inc., USA). The normality of the distribution was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. Since the distribution of digital values of endothelial dysfunction markers was probably different from normal, the indicators are presented as the median (Me) as a measure of position, the upper (Q75) and lower quartiles (Q25) as a measure of scattering. The significance of the difference was determined by the Kraskel-Wallis H-test and the Mann-Whitney U-test (in the case of independent samples). Spearman's rank correlation coefficient was used to assess the degree of dependence between variables. At $p\text{-level} < 0.05$ discrepancies were considered statistically significant.

The protocol of examination of patients was approved at the meeting of the commission on bioethical examination of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

Table 1. Gender and age characteristics of the main and control groups

Parameters	Main	Control group	p
Age, years:			
mean age	$43,2 \pm 7,28$	$39,5 \pm 8,10$	$>0,05$
min.-max.	(10-81)	(27-55)	
Women, (abs./%)	51 (65,4%)	22 (62,9%)	$>0,05$
Men, (abs./%)	27 (34,6%)	13 (37,1%)	$>0,05$

p – is the probability of the difference in gender and age characteristics between the observation groups

The protocol was drawn up in accordance with the basic principles of the Declaration of Helsinki on Biomedical Research (1974), adapted at the 41st International Assembly in Hong Kong (September 1989), in which man acts as their object. It adheres to such basic principles as respect for the individual, patient awareness, risk and benefit assessment. In general, this protocol reflects the ethical principles in relation to people who are the subjects of the survey, set out in the Belmont Report (April 18, 1979).

Results and discussion. It was found that the content of endothelin-1 (ET-1) in localized scleroderma increased in 2.44 times compared with almost healthy individuals - $8.69 (6.53-10.2)$ pg/ml against $3.56 (2.69) - 4.53$ pg/ml, Fig. 1.

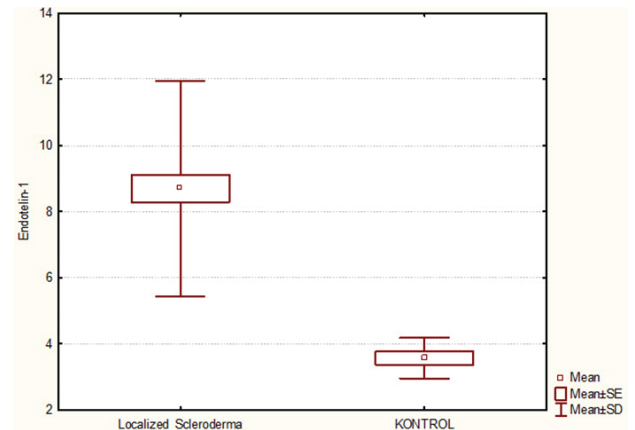


Fig. 1. Endothelin-1 content in patients with localized scleroderma and subjects of the control group, pg/ml

There was also a significant increase in the proliferative function of the endothelium and an increase in the content of VEGF-A in localized scleroderma ($445.9 (218.5-644.9)$ pg/ml) compared with a group of healthy individuals ($96.6 (99.3-110, 4)$ pg/ml, $p < 0.05$), Fig. 2.

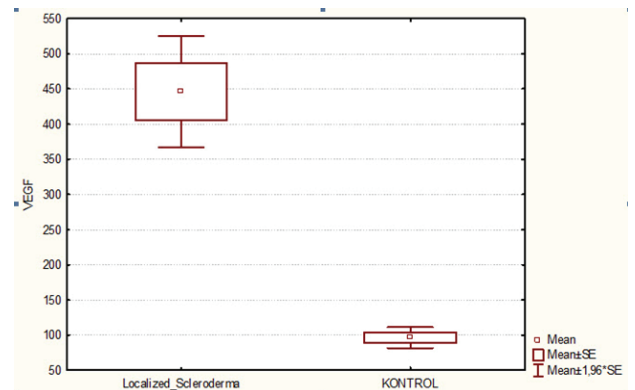


Fig. 2. The content of vascular endothelial growth factor in patients with localized scleroderma and persons in the control group, pg/ml

The increase in the aggregation properties of endothelium-1 in localized scleroderma was associated with a probable increase in the content of the cell adhesion molecule compared with almost healthy individuals, $p < 0.05$, Fig. 3.

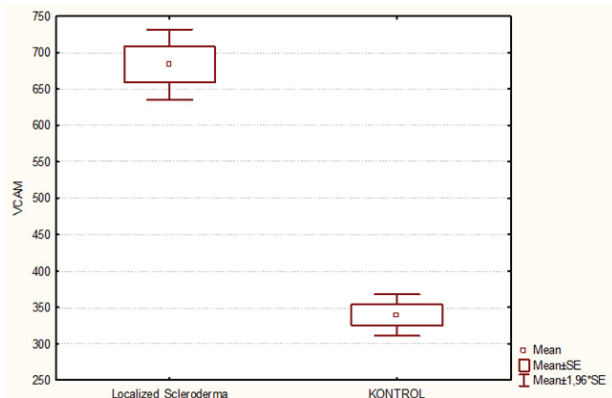


Fig. 3. The content of the cell adhesion molecule VCAM-1 in patients with localized scleroderma and individuals of the control group, pg/ml

When comparing the plasma levels of ET-1 in patients with different clinical forms of localized scleroderma, it was found that the content of endothelin-1 probably did not differ in patients with plaque (8.83 (6.53-10.7) pg/ml), linear scleroderma (7.53 (5.97-9.07) pg/ml) and scleroatrophic lichen (9.03 (7.44-10.3) pg/ml), table. 2. However, in idiopathic Pazini-Pierini atrophoderma the level of this biomarker was probably higher (10.1 (5.43-17.8) pg/ml, $p < 0.05$), which may explain the special pathogenesis of this clinical form, table. 2.

When assessing the content of vascular endothelial growth factor in cutaneous forms of scleroderma, it was found that the highest content of the marker was observed in the classic plaque-like form ($p < 0.05$), the lowest - in idiopathic Pazini-Pierini atrophodermia ($p < 0.05$), probably not different in scleroatrophic lichen and linear scleroderma ($p > 0.05$), table. 2.

In our work, we did not prove a significant difference in the content of the adhesion molecule in different clinical forms of localized scleroderma - plaque, linear, scleroatrophic lichen and idiopathic Pazini-Pierini atrophodermia, table. 2.

No gender differences were found in endothelin-1 content between women (8.64 (6.53-10.2) pg/ml) and men (8.80 (5.97-10.8) pg/ml), $p > 0.05$.

However, a higher content of VEGF-A was found in female patients - 418.8 (179.6-629.9) pg/ml against men - 361.1 (110.4-454.4) pg/ml, fig. 4. In addition, women had a higher level of VCAM-1 (655.3 (462.5-871.2) pg/ml) compared to men, (602.8 (455.5-820.2) pg/ml, Fig. 5, $p < 0.05$). That is, in female patients, the proliferative-adhesive phenotype of the pathogenesis of scleroderma prevailed.

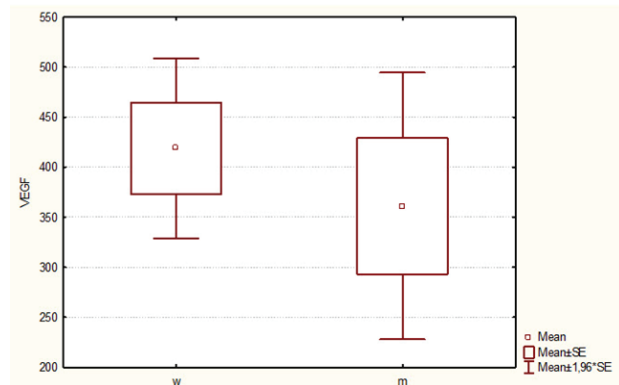


Fig. 4. The content of vascular endothelial growth factor in men and women with localized scleroderma, pg/ml

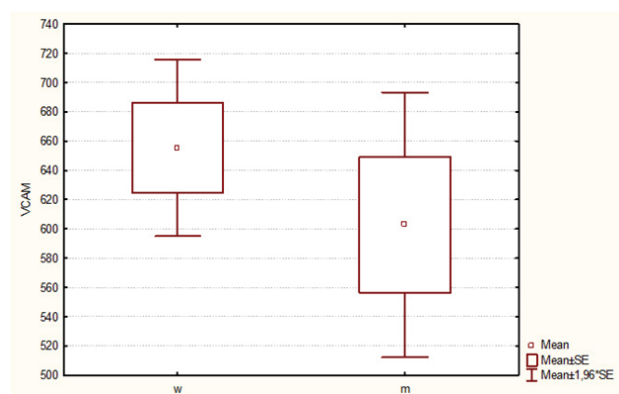


Fig. 5. The content of the cell adhesion molecule VCAM-1 in men and women suffering from localized scleroderma, pg/ml.

Assessments of age variability of scleroderma phenotypes showed a probably higher content of endothelin-1 content in both very young patients ($p < 0.05$) and in elderly patients ($p < 0.05$), table. 3.

It should also be noted the U-age dependence of the proliferative phenotype of localized scleroderma: high levels of VEGF-A were found in patients under 20 years of age, with a significant decrease in angiogenic factor in patients 20-35 years and a further increase from 35 to 55 years. The predominance of the proliferative phenotype in localized scleroderma was also found in patients older than 55 years, $p < 0.05$, table. 3.

The analysis of the age dependence of the content of VCAM-1 revealed a U-shaped dependence and dominance of the adhesive phenotype in patients younger than 20 years ($p < 0.05$) and patients aged 55-70 years ($p < 0.05$), Table. 3.

That is, in the age groups up to 20 years and at the age of 55-70 years the adhesive-proliferative phenotype of the pathogenesis of localized scleroderma was representative.

Table 2. The content of plasma endothelin-1, VEGF, VCAM-1 in patients with various clinical forms of localized scleroderma, pg/ml

Clinical form	Endothelin-1	VEGF	VCAM-1
Plaque scleroderma	8,83 (6,53; 10,7)	487,9* (226,9; 684,4)	683,6 (493,1; 878,0)
Scleroatrophic lichen	9,03 (7,44; 10,3)	320,9 (109,8; 531,9)	748,7 (540,1; 957,2)
Linear scleroderma	7,53 (5,97; 9,07)	374,3 (163,6; 454,4)	667,4 (524,2; 882,6)
Idiopathic Pazini-Pierini atrophoderma	10,1 (5,43; 17,8)*	251,2* (195,0; 320,2)	646,8 (505,1; 871,2)

note: * - probable difference of the parameters in comparison with other groups

Table 3. The content of endothelin-1 VEGF, VCAM-1 in patients with localized scleroderma depending on age, pg/ml

Age, years	Endothelin-1	VEGF	VCAM-1
Younger than 20	10,0 (6,98; 12,2)*	424,3 (229,3; 662,9)*	672,0 (462,4; 882,2)*
20-35	7,69 (5,96; 10,0)	150,3 (77,5; 163,7)	594,5 (358,3; 899,7)
35-55	7,69 (5,89; 10,0)	393,6 (108,8; 703,9)	569,6 (318,8; 752,4)
55-70	8,25 (6,98; 9,93)	490,0 (226,9; 659,9)*	688,9 (493,5; 878,0)*
Older than 70	11,2 (6,63; 15,0)*	353,4 (189,1; 528,1)	596,3 (421,7; 714,5)

note: * - the probability of the difference between the groups of comparison.

Table 4. The content of endothelin-1 VEGF, VCAM-1 in patients with localized scleroderma depending on the duration of the disease, pg/ml

Duration of course, years	Endothelin-1	VEGF	VCAM-1
up to 2 years	9,15 (6,63; 10,2)*	499,0 (220,3; 741,4)*	745,0 (620,0; 920,2)*
2-6 years	8,13 (6,66; 10,2)	459,1 (192,6; 662,9)	689,3 (493,6; 852,4)
more than 6 years	9,37 (6,02; 10,8)*	382,1 (229,3; 553,9)	625,9 (505,1; 834,3)

note: * - the probability of the difference between the groups of comparison

By estimating the content of endothelin-1 levels depending on the duration of the disease, the presence of a vasospastic phenotype was established when the disease lasted more than 6 years, Table. 4.

The proliferative phenotype due to the increase in the level of vasculoendothelial growth factor prevailed in the early progression of the disease - in the first 2 years after the onset of clinical manifestations against a group of patients with slow progression - more than 6 years ($p < 0,05$), table. 4.

The dominance of the adhesive phenotype was proved for patients with rapidly progressing form of localized scleroderma ($p < 0,05$), compared with moderately progressive and slowly progressive, table. 4.

That is, the pathogenesis of the disease is polymorphic and there are several pathogenetic pathways (“models”) of VS development. Therefore, the next task was to analyze the relationship between vasospastic and proliferative endothelial functions in patients with localized scleroderma.

In particular, a probable direct regression relationship ($r = 0,24$, $p < 0,05$) was found between the marker of endothelial proliferative function (VEGF-A) and the marker of vascular function - endothelin-1, Fig. 6.

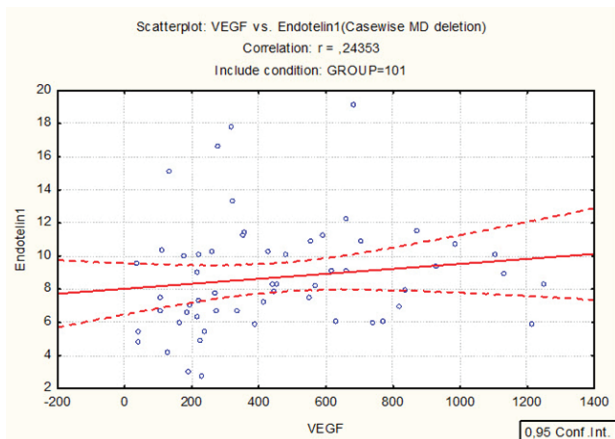


Fig. 6. Regression relationship between endothelin-1 and VEGF-A

This model of pathogenesis was represented by the following equation of linear regression: $\text{Endothelin-1} = 8,0286 + 0,00150$

* VEGF. That is, the pathogenesis of localized scleroderma, on the one hand, is determined by characteristic microcirculatory disorders and various manifestations of endothelial dysfunction. On the other hand, these are autoimmune changes in the cytokine profile.

In a study by Fleming J. N. et al. proved that an important part of the pathogenesis of the disease are disorders of microcirculation, the general patterns of which are represented in localized scleroderma disorders of tissue blood flow, permeability, transcapillary metabolism, hemostasis and rheological properties of blood. Cascade disturbances of microcirculation are characterized by destruction of an endothelium of microvessels, reduplication of basal membranes of capillaries, intimate proliferation of smooth muscle cells with hyperproduction of collagen (type III) and increase in tendency to vasoconstriction, intravascular changes in the form of aggregation of cellular elements of blood and others cells. [9].

In our work, the role of endothelial dysfunction in localized scleroderma is considered, which is also compared with the work of Müller-Ladner U. et al. [12]. We proved a damage of vascular endothelial function and an increase in endothelin-1 levels by 2.44 times compared with almost healthy individuals ($p < 0,05$).

In the publications of Tardieu M. et al., it is indicated that in the microcirculation system in local scleroderma there are immunopathological, connective tissue and other reactions involving the vascular wall and adjacent tissues. Identified certain morphological differences depend on the activity of the pathological process, but in each disease, the genesis and nature of vascular damage differs significantly [17].

In our own study in idiopathic atrophodermia, the level of endothelin-1 was probably higher ($p < 0,05$) than in other clinical forms. The vasospastic type of pathogenesis of localized scleroderma was also established both in young patients under 20 years of age ($p < 0,05$) and in elderly patients older than 70 years ($p < 0,05$).

According to researchers mind, VEGF-A is a sign of manifestation of a rapidly progressing clinical form of localized scleroderma, where the dominant mechanism, in addition to autoimmune, may be a disorder of endothelial proliferative function [19, 23]. In our work, a significant increase in endothelial proliferation in terms of VEGF-A content in localized scleroderma compared with a group of almost healthy individuals ($p < 0,05$). Assessments of gender dependence revealed a higher content of VEGF-A in female patients

versus male patients ($p < 0.05$). The level of vasculoendothelial growth factor probably increased with early disease progression - in the first 2 years after the onset of clinical manifestations against a group of patients with slow progression - more than 6 years ($p < 0.05$). In addition, there was a U-shaped age dependence of the pathogenesis of the disease: high levels of VEGF-A were found in patients under 20 years of age ($p < 0.05$), with a significant decrease in angiogenic factor in patients 20-35 years ($p < 0.05$) and a further increase from 35 to 55 years ($p < 0.05$) pg/ml. The maximum content of vascular endothelial growth factor in localized scleroderma was found in patients after 55 years, $p < 0,05$.

It is believed that the proliferative phenotype is a pathogenetic feature of the rapidly progressing clinical form of localized scleroderma, where the dominant mechanism, in addition to autoimmunity, may be a changing of endothelial proliferative function [2,7].

On the other hand, there are studies in which the authors believe that the initiating factor in the development of localized scleroderma is endothelial damage caused by direct or indirect exposure to antiendothelial antibodies capable of activating the expression of adhesion molecules by endothelial cells (circulating IC molecules between cells) vascular endothelial adhesion molecules (VCAM) [14]. At the initial stages of the pathological process in the skin of patients with localized scleroderma perivascular infiltrate is detected, against which the microvascular system undergoes functional and structural changes with the most pronounced vascular damage of the papillary layer of the epidermis. In patients with localized scleroderma on the surface of endothelial cells and fibroblasts found an increase in the expression of ICAM-1 molecules by 25%, only on the surface of endothelial cells - VCAM-1 by 19% [6].

In our work, a significant increase in the content of the adhesion molecule VCAM in the cutaneous form of scleroderma compared with almost healthy individuals ($p < 0.05$). When assessing the gender dependence of VCAM content, women had a higher level of biomarker compared to men ($p < 0.05$). The analysis of the age dependence of the content of the adhesion molecule revealed a U-shaped dependence - the highest content in patients up to 20 years ($p < 0.05$) and patients aged 55-70 years ($p < 0.05$). Thus, the dominance of the adhesive phenotype of the pathogenesis of localized scleroderma was proved for patients with a rapidly progressive form ($p < 0.05$), compared with moderately progressive and slowly progressive.

Furthermore, the authors believe that the mediators activated during the "coagulation cascade" enhance the destruction of the endothelium, supporting the cycle of damage and subsequent repair of the vascular wall with reduplication of basement membranes, intimal proliferation of smooth muscle cells, and promotes collagen development, immune disorders. A characteristic scleroderma microangiopathy develops, which is organically associated with pathology of CT metabolism [20, 21].

Conclusions. The level of biomarkers of endothelial dysfunction in patients with localized scleroderma - endothelin-1, vascular endothelial growth factor and cell adhesion molecules is associated with different phenotypes of the disease - vasospastic, proliferative or adhesive. Defining the pathogenetic model of the disease will provide an opportunity to predict the course of the disease, improve the diagnosis and treatment of localized scleroderma. The model of vasospastic-proliferative phenotype can be represented by the linear regression equation:

$$\text{Endothelin-1} = 8,0286 + 0,00150 * \text{VEGF}.$$

Acknowledgements. "The research was supported and funded by the Ministry of Health of Ukraine".

REFERENCES

1. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9 (Suppl 2): S2. doi: 10.1186/ar2186.
2. Antoniou K.M., Trachalaki A., Tzouveleki A., et al. A role of antifibrotics in the treatment of Scleroderma-ILD. *Pulmonology.* 2020; 26 (1): 1-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.004.
3. Berger M., Steen V. D. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(10): 1029-1035. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.019. Epub 2017 Aug 1.
4. Bruni C., Frech T., Manetti M., et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? *Front Immunol.* 2018; 9: 2045. doi: 10.3389/fimmu.2018.02045. eCollection 2018.
5. Careta M.F., Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An. Bras. Dermatol.* 2015; 90 (1): 62-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.
6. De Santis M., Ceribelli A., Cavaciocchi F., et al. Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement. *Autoimmunity Highlights.* 2016. 7; 1: 1-9.
7. Distler O., Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. in Immunopathol.* 2016; 38 (1): 87-95.
8. Eckes B., Wang F., Moinzadeh P., Hunzelmann N., Krieg T. Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 120. doi: 10.3389/fmed.2017.00120.
9. Fleming J. N., Nash R. A., Mahoney W. M. Jr., Schwartz S. M. Is scleroderma a vasculopathy? *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(2): 103-10. doi: 10.1007/s11926-009-0015-3.
10. Giuggioli D., Manfredi A., Lumetti F., Colaci M., Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2018; 2: 155-164. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020.
11. Kajihara I., Jinnin M., Honda N., et al. Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling. *Mod. Rheumatol.* 2013; 23 (3): 516-524. doi: 10.1007/s10165-012-0698-6.
12. Müller-Ladner U., Distler O., Ibbá-Manneschi L., Neumann E., Gay S. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2009; 42(7): 587-95. doi: 10.1080/08916930903002487.
13. Rabquer B. J., Hou Y., Galdo F. D., et al. The proadhesive phenotype of systemic sclerosis skin promotes myeloid cell adhesion via ICAM-1 and VCAM-1. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48(7): 734-740.
14. Rodríguez-Salgado P., García-Romero M.T. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac. Med. Mex.* 2019; 155 (5): 522-531. doi: 10.24875/GMM.18004288.
15. Shenavandeha S., Eskandar T. T., Nazariniaad K. S. M. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1) and sVEGFR-2 in systemic sclerosis patients: Relation to clinical manifestations and capillaroscopy findings. *The Egyptian Rheumatologist.* 2017; 39 (1): 19-24.

16. Thakkar V., Patterson K. A., Stevens W., et al. Increased serum levels of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in systemic sclerosis are not specific for pulmonary manifestations. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(6):1563-1571. doi: 10.1007/s10067-018-4081-7.
17. Tardieu M., Rybojad M., Peffault de Latour R., et al. Localized edema with sclerodermatous evolution: a possible form of skin chronic graft-versus-host disease associated with endothelial activation. *Blood.* 2013; 122 (3): 463–465.
18. Tolkachjov S. N., Patel N. G., Tollefson M. M. Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 39. doi: 10.1186/s13023-015-0250-9.
19. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(8): 453-60. doi: 10.1038/nrrheum.2010.102. Epub 2010 Jun 29.
20. Tsou P.-S., Haak A. J., Khanna D., Neubig R. R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 8. Current and future drug targets in fibrosis: focus on Rho GTPase-regulated gene transcription. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014; 307(1): C2-13. doi: 10.1152/ajpcell.00060.2014. Epub 2014 Apr 16.
21. Tsou P.S., Sawalha A.H. Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J. Autoimmun.* 2017; 83: 73-94. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.004.
22. Vehe R. K., Riskalla M. M. Collagen Vascular Diseases: SLE, Dermatomyositis, Scleroderma, and MCTD. *Pediatr Rev.* 2018. 39; 10: 501–515.
23. Viac J., Schmitt D., Claudy A. Plasma vascular endothelial growth factor levels in scleroderma are not correlated with disease activity. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80(5): 383.

SUMMARY

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND PATHOGENETIC PHENOTYPES OF LOCALIZED SCLERODERMA

Al-Omary Obadeh M., Bondar S.A.

National Pirogov Memorial Medical University, Department of Skin and Venereal Diseases, Vinnytsia, Ukraine

There are several pathogenetic models of localized scleroderma. At the same time, studies examining the role of endothelin-1, vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and cell adhesion molecule-1 (VCAM) are limited.

Objectives - to learn the nature of disorders of vascular, proliferative, adhesive functions of the endothelium on the content of endothelin-1, VEGF-A and VCAM-1 in localized scleroderma.

The study included 78 patients with localized scleroderma and 35 healthy individuals (mean age - 44.2±17.6 years, 73 women (64.6%), 40 men (35.4%). All patients underwent clinical, laboratory, enzyme-linked immunosorbent assay examination (endothelin-1, VEGF-A, VCAM-1).

In the local form of scleroderma, there are the number of disorders of vascular, proliferative and adhesive functions of the endothelium, with an increase in endothelin-1 ($p<0.05$), VEGF-A ($p<0.05$) and VCAM-1 ($p<0.05$) content. In idiopathic atrophodermia, the level of endothelin-1 was probably higher ($p<0.05$). The vasospastic type of pathogenesis of localized scleroderma was established in patients under 20 years of age ($p<0.05$) and in patients older than 70 years ($p<0.05$). U-shaped age dependence of pathogenesis was noted: high content of VEGF-A in patients under 20 years

of age ($p<0.05$) and after 35 years ($p<0.05$). Higher levels of VCAM-1 were found in women compared to men ($p<0.05$). The analysis of the age dependence of the content revealed a U-shaped dependence of VCAM-1 - the highest content in patients under 20 years ($p<0.05$) and in patients 55-70 years ($p<0.05$).

The level of biomarkers of endothelial dysfunction in patients with localized scleroderma - endothelin-1, VEGF and VCAM is associated with different phenotypes of the disease course - vasospastic, proliferative or adhesive.

Keywords: localized scleroderma, phenotypes, endothelial dysfunction, endothelin-1, vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule-1.

РЕЗЮМЕ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ЛОКАЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Аль-Омари Обадех М., Бондарь С.А.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра кожных и венерических болезней, Украина

Существует несколько патогенетических моделей очаговой склеродермии, однако количество исследований, изучающих роль эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и молекулы клеточной адгезии-1 (VCAM), ограничено.

Цель исследования - определить характер нарушений сосудистой, пролиферативной, адгезивной функций эндотелия по содержанию эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов и молекул клеточной адгезии-1 при очаговой склеродермии.

Исследовано 78 пациентов с очаговой склеродермией и 35 здоровых лиц: средний возраст - 44,2±17,6 года, 73 (64,6%) женщины, 40 (35,4%) мужчин. Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное, иммуноферментное обследование (эндотелин-1, VEGF-A, VCAM-1).

При очаговой форме склеродермии наблюдается ряд нарушений сосудистой, пролиферативной и адгезивной функций эндотелия с увеличением содержания эндотелина-1 ($p<0,05$), VEGF-A ($p<0,05$) и VCAM-1 ($p<0,05$). При идиопатической атрофодермии выявлен рост уровня эндотелина-1 ($p<0,05$). Вазоспастический тип патогенеза очаговой склеродермии установлен у пациентов в возрасте до 20 лет ($p<0,05$) и у пациентов старше 70 лет ($p<0,05$). Отмечена U-образная возрастная зависимость патогенеза: высокое содержание VEGF-A у пациентов до 20 лет ($p<0,05$) и после 35 лет ($p<0,05$). Более высокие уровни VCAM-1 выявлены у женщин в сравнении с мужчинами ($p<0,05$). Анализ возрастной зависимости содержания выявил U-образную зависимость VCAM-1 - наибольшее содержание у пациентов в возрасте до 20 лет ($p<0,05$) и у пациентов 55-70 лет ($p<0,05$).

Таким образом, следует заключить, что уровень биомаркеров эндотелиальной дисфункции - эндотелина-1, VEGF и VCAM у пациентов с очаговой склеродермией связан с различными фенотипами течения заболевания - вазоспастическим, пролиферативным или адгезивным.

რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქცია და ლოკალური სკლეროდერმიის პათოგენეზური ფენოტიპები

მ. აღ-ომარი ობადეს, ს.ბონდარი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა კათედრა, უკრაინა

არსებობს კეროვანი სკლეროდერმიის რამდენიმე პათოგენეზური მოდელი, თუმცა, კვლევები, სადაც შესწავლილია ენდოთელინი-1-ის, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის (VEGF-A) და უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა-1-ის (VCAM) როლი არაა მრავალრიცხოვანი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდოთელიუმის სისხლძარღვოვანი, პროლიფერაციული და ადჰეზიური ფუნქციების დარღვევების შეფასება ენდოთელინი-1-ის, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორის და უჯრედული ადჰეზიის მოლეკულა-1-ის შემცველობის ტრილში კეროვანი სკლეროდერმიის დროს.

გამოკვლეულია 78 პაციენტი კეროვანი სკლეროდერმიით და 35 ჯანმრთელი პირი: საშუალო ასაკი - 44,2±17,6 წელი; 73 (64,6%) - ქალი, 40 (35,4%) - მამა-

კაცი. ყველა პაციენტს ჩაუტარდა კლინიკური, ლაბორატორიული, იმუნოფერმენტული კვლევა (ენდოთელინი-1, VEGF-A, VCAM-1). კეროვანი სკლეროდერმიის დროს აღინიშნა ენდოთელიუმის სისხლძარღვოვანი, პროლიფერაციული და ადჰეზიური ფუნქციის დარღვევები და ენდოთელინი-1-ის ($p<0,05$), VEGF-A-ს ($p<0,05$) და VCAM-1-ის ($p<0,05$) შემცველობის მატება. იდიოპათიური ატროფოდერმიის დროს გამოვლინდა ენდოთელინი-1-ის დონის მომატება ($p<0,05$). კეროვანი სკლეროდერმიის ვაზოსპასტიური ტიპი დადგენილია 20 წლამდე ($p<0,05$) და 70 წელზე მეტი ($p<0,05$) ასაკის პაციენტებში. აღინიშნა პათოგენეზის U-ს მაგვარი ასაკობრივი დამოკიდებულება: VEGF-A-ს მაღალი შემცველობა 20 წლამდე ასაკის ($p<0,05$) და 35 წელზე მეტი ასაკის ($p<0,05$) პაციენტებში. VCAM-1-ის უფრო მაღალი დონე გამოვლინდა ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით ($p<0,05$). შემცველობის ასაკობრივი დამოკიდებულების ანალიზით გამოვლინდა VCAM-1-ის U-ს მაგვარი დამოკიდებულება - მაქსიმალური შემცველობა 20 წლამდე ($p<0,05$) და 55-70 წლის ($p<0,05$) ასაკის პაციენტებში. ავტორები დაასკინან, რომ ენდოთელური დისფუნქციის ბიომარკერების (ენდოთელინი-1, VEGF-A და VCAM-1) დონე კეროვანი სკლეროდერმიის მქონე პაციენტებში დაკავშირებულია დაავადების მიმდინარეობის სხვადასხვა ფენოტიპთან – ვაზოსპასტიური, პროლიფერაციული ან ადჰეზიური.

THE FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA PRESENTED WITH ADVANCED HYPERCALCEMIA AND EXTREMELY HIGH PARATHORMON LEVELS (CASE REPORT)

¹Cengiz H., ²Varim C., ¹Demirci T., ¹Cetin S., ²Karacaer C., ³Koçer H.

¹Sakarya University Research and Education Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism;

²Sakarya University Medicine Faculty, Department of Internal Medicine;

³Sakarya University Research and Education Hospital, Department of General Surgery, Turkey

The most common cause of hypercalcemia in outpatient services is primary hyperparathyroidism (PH). Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) is easily confused with PH. Approximately 2% of cases examined as hyperparathyroidism are proven to be FHH. Mild hypercalcemia concomitant normal PTH levels, low urine calcium and family history are helpful clues in differential diagnosis. Here we examined the case of FHH which was thought to be complete PH in terms of presentation.

Case Report. Our case is 51 year old woman admitted to outpatient clinic because of weakness, muscle and joint pain. In the first laboratory test, Parathormone (PTH) was found at 134.6 pg/ml (N:15-68 pg/ml), with Calcium (Ca) at 12.1 mg/dl (N: 8.4-10.4 mg/dl). The patient was then referred to the Duzce University Hospital Endocrinology Clinic with probable diagnosis of PH. After evaluation of the patient in that clinic she had referred to surgery for parathyroidectomy.

She was admitted to Sakarya University Hospital General Surgery Clinic. Reevaluation in the clinic revealed similar re-

sults, with PTH:257pg/ml; Ca: 12.4 mg/dl; P: 2.4mg/dl; and 25 OH D vitamin levels of less than 7 ng/ml (N: 20-50ng/ml). The 24-hour urine Ca was 77. 11mg/d (N: 0-250 mg/day). However, Parathyroid Ultrasonography and 99 Technetium-Sestamibi (MIBI) Scanning did not detect any adenomatous focus due to the high calcium and PTH levels. Probable preliminary diagnosis was considered in favor of PH and surgery was planned. Subtotal complementary thyroidectomy for multinodular goiter and four gland exploration and mass excision (thought to be parathyroid adenoma during the operation) were performed. Pathological examination found a lymphoid, normal parathyroid tissue and Hashimoto's thyroiditis.

In postoperative period, the expected decreases in PTH and Ca levels did not occur. Ultrasound, Parathyroid SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) and MRI (Magnetic Resonance Imaging) did not detect any adenoma focus (Pictures 1 and 2). Due to a family history of hypercalcemia, she was referred to our clinic for evaluation of familial hypercalcemic disorders.

Table 1. Patients Laboratory Results for MEN Syndrome

CU 51y/F	Results
Glucose (mg/dl) (65-99)	99
Creatinine (mg/dl)	0.47
ALT (U/L) (5-37)	32
AST (U/L) (5-37)	28
Insülin (IU/ml)	13.6
C-peptid (ng/ml)	2.69
Gastrin (pg/ml)	17.8
Calcitonin (pg/ml)	<2
T4 (pmol/L)	0.65
TSH (µU/ml)	12.6
Cortisol (µg/dl)	7.7
Prolactin (ng/ml)	9.2
FSH (mU/ml)	21.5
LH (mU/ml)	66.8
E2 (pg/ml)	<10
IGF-1 (ng/ml)	116.4
24 hours urine metanephrine (µg/day) (50-250)	38.4
24 hours urine normetanephrine (µg/day) (100-500)	242.7

Table 2. The Family Laboratory Results (F:female)

Parameters	CU/51/F	FS/76/F	BA/59/F	SU/27/F	EU/20/F	FU/15/F
PTH (pg/ml)	107.4	221.5	140	92.6	67.5	51.3
Ca (mg/dl)	12.9	12.5	11.8	11.8	9.6	9.2
P (mg/dl)	2.9	2.4	2.6	2.8	4	4.5
25 OH D Vit (ng/ml)	29.6	10.3	7.5	16.3	12.3	12.2
UCA (mg/day)	44.8	53.1	32.34	37	117.3	55.9
Creatinine (mg/dl)	0.64	0.7	0.68	0.64	0.71	0.57
24 hours urine creatinine (mg/day)	770.5	750.22	750.4	999	77.9	75
Ca/Cr rate	0.002	0.004	0.002	0.001	0.11	0.04
Mg (mg/dl)	2.3	2.4	2.2	2.4	2	1.8
Neck US	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -
Parathyroid SPECT	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -	Adenoma -
DEXA	Lumbar T:-0.2 Femur T:0.8	Lumbar T:-1.2 Femur T:-0.2	Lumbar T:-3.5 Femur T:-1.5	Lumbar Z:-1.4 Femur Z:-0.3	Lumbar Z:-2.4 Femur >Z:-1.5	-
Urolithiasis	-	-	-	-	-	-

In her family history, she reported hypercalcemia in a sister, brother, mother and one of her daughters (pedigree chart in Fig.). There was no history of pancreatitis. Physical examination was completely normal. In her laboratory routines, calcium was elevated, while declining phosphorus and concomitant inappropriate high PTH levels were redetected. Her electrocardiography, plain thorax radiography and abdomen ultrasound were normal. There was no osteoporosis found in bone densitometry.

The patient was first screened for Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Type 1 and Type 2.

Pituitary hormone panel insulin gastrin and calcitonin hormone levels and 24-hour urine catecholamine levels were

normal (Table 1). Plasma gastrin level was measured via the Radioimmunoassay method in a Beckman Coulter AU5800® with commercially available kits to exclude, Zollinger Ellison Syndrome which is the one of most common neuroendocrine tumors in MEN-1. Pituitary and upper abdominal MRI results were normal.

When the patient was referred to our clinic Ca value was 13.3 mg/dl; PTH value was: 81.4 pg/ml; 24 hours urine calcium was: 42.78 mg/day; Ca/Cr level was found to be 0.0019. Because of family history, her family members were also screened for hypercalcemic familial syndromes. Her hypercalcemic relatives, including her mother, one sister, and three

daughters (of which two were normal) were screened in the same way. Due to extreme hypercalcemia and accompanying inappropriately high PTH levels, which are not typical for FHH, MEN screening was performed once. All biochemical tests and MRI screens, Neck ultrasound and DEXA were found to be normal (Table 2). Then, we replaced 25-OH D vitamin properly. After replacement and correction of 25-OH vitamin D, no significant changes in parathormone and Phosphorus levels were detected.

In the CaSR gene profile screening, a previously identified heterozygous c.554G> A (p.R185Q) CaSR gene mutation was detected in the index case. The genomic DNA was extracted from the peripheral blood samples of the proband (Quickgene DNA Whole Blood Kit S, Fujifilm). The CASR gene was amplified by polymerase chain reaction and sequenced using Sanger Sequencing (ABI3130® automated sequencer). The other hypercalcemic relatives of the patient were also screened for the same genetic mutation. This mutation was also detected in the other clinically affected individuals, while no mutation was detected in

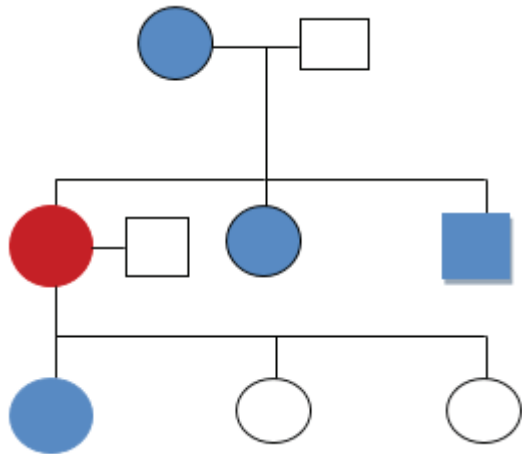


Fig. The Pedigree Chart of the FHH family. (Patient is Red and Affected family members are blue)

The patient and relatives were informed and informed consent forms were obtained. Currently, the patient and relatives are being followed by our outpatient clinic. No complications were encountered in the follow-up of the family.

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) is a rare benign hypercalcemic condition with high penetrance and autosomal dominant inheritance [1]. Diagnosis is made by the presence of mild hypercalcemia with slightly elevated or normal PTH levels. 24-hour urinary Ca levels below 100mg/day and Ca /Creatinine ratio of less than 0.02 and with a family history. Slightly elevated PTH levels are present in 15-20% of patients [2]. Patients are usually clinically asymptomatic.

The Ca-PTH saturation curve shifts to the right due to inactivating mutations in the CaSR gene. Thus, higher Ca values are required to suppress PTH secretion [3]. CaSR is described in many tissues and organs. They are mainly determined in the cell membrane of parathyroid chief cells and thick ascending Henle tubule in kidney, but have also been identified in the bone marrow, breast, thyroid, and gastrointestinal tissue [2].

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia generally occurs as a result of CaSR gene mutations (3q21.1) in the short arm of chromo-

some 3 in 65% of cases (FHH1) [3-5]. The GNA11 gene mutations (FHH2) in the short arm (19p13.3) of the chromosome 19 is seen in an average of 5% of cases, while in 20-25% cases, adapter related protein complex 1 sigma 2 (APS1σ2) gene mutations (FHH3) are shown in the long arm of the 19th chromosome (19q13.3) [6].

In most cases, FHH is diagnosed incidentally. Normal PTH levels are usually associated with mild hypercalcemia. In 15-20% of cases PTH might be slightly elevated. While cases are generally clinically asymptomatic, polyuria, constipation, renal insufficiency, neuropsychiatric disorders and pancreatitis may rarely be seen due to hypercalcemia [7]. Certain mutations in the CaSR gene are thought to predispose to pancreatitis [8].

Interestingly, this family has extreme hypercalcemia and concomitant extreme high PTH levels. In classical FHH, serum calcium levels rarely exceed 11 mg/dl and PTH usually remains normal. However, in our case calcium levels up to 14 mg/dl and up to 4-5 times of upper limit of PTH levels at follow up were found, and this is not an expected condition for FHH. This is the interesting part of our FHH family. For these reasons, the possibility of FHH in this family was not considered for a long time. Parathyroidectomy was even performed in the index case, and familial syndromes such as MEN were screened and excluded. While normal phosphate and high magnesium levels are seen in FHH, hypophosphatemia and normomagnesemia are present in our cases. This also fits PH rather than FHH. The family history of these patients and low levels of urinary calcium level are associated with FHH, but accompanying vitamin D deficiency in our patients has always been a prudent interpretation of low urinary Ca levels. However, diagnosis was confirmed with genetic tests.

In various studies, FHH type 3 has exhibited a higher level of hypercalcemia and higher PTH level [2,9]. Although we found a CaSR gene mutation in the index case and other affected individuals, this fits genetically to type 1 but presents clinically like type 3. However, even in Type 3 FHH, the averages of calcium and parathyroid hormones are far below the figures in our series. This degree of advanced hypercalcemia and parathyroid hormone has rarely been mentioned in a literature review [10].

Conclusion. In conclusion, FHH in the family background of patients presenting with hypercalcemia should be considered.

REFERENCES

1. Marx S.J. Calcimimetic use in FHH-a Perspective in Endocrinology. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017; pp 68-70.
2. Edward M Brown et al; Disorders of the Calcium Sensing Receptor: Familial Hypocalciuric Hypercalcemia and Autosomal Dominant Hypocalcemia. 2017: Up To Date Clinical Review; available from: <https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-the-calcium-sensing-receptor-familial-hypocalciuric-hypercalcemia-and-autosomal-dominant-hypocalcemia>. Oct 03, 2017
3. Schwarz P. Sorensen HA. Transbol I: Inter-relations between the calcium set-points of Parfitt and Brown in primary hyperparathyroidism: a sequential citrate and calcium clamp study. Eur J Clin Invest 1994; 24:553-558.
4. Pollak MR., Brown EM., Chou YHW., Hebert SC., Marx, S.J., Stelnmann B. et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Cell 1993; 75:1297.
5. Pollak MR., Chou YH., Marx S.J., Steinmann B., Cole DE., Brandi ML et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. J Clin Invest 1994; 93:1108.

6. Lloyd SE., Pannett AA., Dixon PH., Whyte MP., Thakker, RV. Localization of familial benign hypercalcemia. Oklahoma variant (FBHOk) to chromosome 19q13. Am J Hum Genet 1999; 64:189.
7. Bilezikian JP., Raisz LG., Rodan GA., Heath H, III. The familial benign hypocalciurichypercalcemia syndromes. In: Principles of Bone Biology. Academic Press. San Diego. CA 1996. 769.
8. Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. Ann Rev Med 2010; 61:413.
9. Vargas-Poussou R., Mansour-Hendili L., Baron S., Bertocchio JP., Travers C., Simian C., et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 2185-2195.
10. Fuleihan Gel H, Familial benign hypocalciurichypercalcemia. J Bone Miner Res 2002; 17: pp51-56.

SUMMARY

THE FAMILIAL HYPOCALCIURIC HYPERCALCEMIA PRESENTED WITH ADVANCED HYPERCALCEMIA AND EXTREMELY HIGH PARATHORMON LEVELS (CASE REPORT)

¹Cengiz H., ²Varim C., ¹Demirci T., ¹Cetin S., ²Karacaer C., ³Koçer H.

¹Sakarya University Research and Education Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism; ²Sakarya University Medicine Faculty, Department of Internal Medicine; ³Sakarya University Research and Education Hospital, Department of General Surgery, Turkey

Familial Hypocalciuric Hypercalcemia (FHH) is a rare benign condition inherited in an autosomal dominant pattern with high penetrance. This rare genetic condition is detected in approximately 2% of cases examined as primary hyperparathyroidism (PH). The Calcium Sensing Receptor (CaSR) gene's inactivating mutations result in a calcium-parathormone level-saturation curve shift to the right. Generally, the calcium level does not exceed 11,5 mg/dl and the PTH is seen normal. In our case and in her family, extreme high blood calcium levels up to 14 mg/dl and accompanying advanced parathyroid hormone levels rising up to five times the upper limit of normal were detected. Due to these high PTH levels and advanced hypercalcemia, she was thought to have PH as a primary diagnosis. The case and her family are an interesting phenomenon that do not clinically fit classical FHH.

Keywords: familial hypocalciuric hypercalcemia, parathormone, calcium sensing receptor, hyperparathyroidia.

РЕЗЮМЕ

СЕМЕЙНАЯ ГИПОКАЛЬЦИУРИЧЕСКАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ, ВЫРАЖЕННАЯ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ И ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВЫСОКИМИ УРОВНЯМИ ПАРАТГОРМОНОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Дженгиз Х., ²Варим Дж., ¹Демирджи Т., ¹Четин С., ²Караджаерш Дж., ³Кочерш Х.

¹Университет Сакарья, Научно-образовательная больница, отделение эндокринологии и обмена веществ; ²Универси-

тет Сакарья, Медицинский факультет, кафедра внутренних болезней; ³Университет Сакарья, Научно-образовательная больница, отделение общей хирургии, Турция

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (СГГ) - редкое генетическое доброкачественное заболевание, унаследованное по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью, выявляется примерно в 2% случаев, рассматриваемых как первичный гиперпаратиреоз (ПГ). Деактивирующие мутации гена кальциевого рецептора (CaSR) приводят к смещению кривой насыщения уровня кальций-паратгормона вправо. Как правило, уровень кальция не превышает 11,5 мг/дл, а паратгормон находится в пределах нормы. В описанном случае у пациентки и её семьи обнаружены чрезвычайно высокие уровни кальция в крови (до 14 мг/дл) и сопутствующий повышенный уровень паратиреоидных гормонов (ПТГ) - до пяти раз выше нормы. Ввиду высокого уровня ПТГ и сильно выраженной гиперкальциемии поставлен первичный диагноз ПГ. Представленный семейный случай - интересный феномен, который не укладывается в клинические рамки классической СГГ.

რეზიუმე

ოჯახური ჰიპოკალციური ჰიპერკალციემია წარმოადგენს გამოსატყუი ჰიპერკალციემიით და პარათჰორმონის უკიდურესად მაღალი დონით (კლინიკური შემთხვევა)

¹ხ.ჯენგიზი, ²ჯ.ვარიმ, ¹ტ.დემერჯი, ¹ს.ჩეტინი, ²ჯ.კარაჯაერში, ³ს.კოჩერში

საქარიას უნივერსიტეტი, სამეცნიერო და საგანმანათლებლო ჰოსპიტალი, ენდოკრინოლოგიისა და მეტაბოლიზმის დეპარტამენტი; ²საქარიას უნივერსიტეტი, სამედიცინო ფაკულტეტი, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი; ³საქარიას უნივერსიტეტი, სამეცნიერო და საგანმანათლებლო ჰოსპიტალი, ზოგადი ქირურგიის დეპარტამენტი, თურქეთი

ოჯახური ჰიპოკალციური ჰიპერკალციემია (ოჰჰ) - იშვიათი კეთილთვისებიანი მემკვიდრეობით მიღებული აუტოსომურ-დომინანტური ტიპის დაავადებაა, მაღალი შეღწევადობით. ეს იშვიათი გენეტიკური დაავადება გვხვდება, დაახლოებით, 2% შემთხვევაში და განიხილება როგორც პირველადი ჰიპერპარათირეოზი.

კალციუმის რეცეპტორის გენის დეაქტივირებადი მუტაციები იწვევს კალციუმ-პარათჰორმონის დონის გაჯერების მრუდის გადანაცვლებას მარჯვნივ.

ავტორების მიერ მოყვანილ შემთხვევაში პაციენტს და მისი ოჯახის წევრებს აღმოაჩნდა კალციუმის ზედმიწევნით მაღალი დონე სისხლში (14 მგ/დლ), ასევე პარათჰორმონის მომატებული დონე - 5-ჯერ მეტი ნორმაზე. პარათჰორმონის მაღალი დონის და ძლიერად გამოსატყუი ჰიპერკალციემიის გამო დასმული იქნა პირველადი ჰიპერპარათირეოზის დიაგნოზი.

ავტორების მიერ წარმოდგენილი ოჯახური შემთხვევა წარმოადგენს მეტად საინტერესო ფენომენს, რომელიც არ თავსდება კლასიკური ოჯახური ჰიპოკალციური ჰიპერკალციემიის კლინიკურ ჩარჩოში.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

¹Фалёва Е.Е., ²Маркова М.В., ¹Харций Е.Н., ³Панфилова Г.Б., ⁴Чачибая Н.В.

¹Украинская инженерно-педагогическая академия, Харьков; ²Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины; ³Университет таможенного дела и финансов, Днепр, Украина; ⁴Национальный институт эндокринологии, Тбилиси, Грузия

Проблема сохранения здоровья, качества жизни является ведущей в медицине, психологии, социологии. Растущий уровень требований, предъявляемых современной жизнью человеку, культурные, экономические и социальные трансформации требуют от него чрезвычайной мобилизации когнитивных, эмоциональных и личностных ресурсов, постоянной готовности решать возникающие жизненные проблемы.

Хроническое перенапряжение, агрессивность, конфликтность стали повседневностью современного человека, который испытывает на себе постоянное давление со стороны социальных и экономических институтов [10].

Проблема нарушений опорно-двигательного аппарата в последнее время приобрела признаки пандемии [3,5,7]. Заболевания опорно-двигательного аппарата значительно ухудшают качество жизни из-за постоянных болей, нарушения активности, потери свободы перемещения, могут инициировать нарушения в системе регуляции болевого ощущения, вызывать состояние дезадаптации, тревожные, депрессивные реакции, нарушения психоэмоциональной, личностной сфер, влияя на степень их выраженности [15-18]. Вышеизложенное является причиной повышения числа заболеваний, этиология которых тесно связана с особенностями психологической сферы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, от 38% до 42% пациентов, посещающих кабинеты врачей, относятся к группе психосоматических больных. Существующие психологические проблемы, в свою очередь, провоцируют психосоматические дисфункции.

Ф. Александер [1] отмечает, что прямая взаимосвязь между психологическим портретом (характером) личности и предрасположенностью к тем или иным заболеваниям не всегда раскрывает реальную цепь причинно-следственных связей. Автор предполагает, что это вызвано специфическим образом жизни.

Психосоматические расстройства находятся в центре внимания медицинской психологии. Исследователи отмечают, что попытки целостного решения проблемы представлены в системно-теоретических концепциях, социопсихосоматических моделях. Анализ литературы [9,11-14], посвященной проблемам психосоматических расстройств, позволяет выделить два основных подхода: в рамках первого каждому заболеванию соответствует свой собственный тип психологических особенностей, свой паттерн эмоциональных проявлений. В рамках второго подхода большее внимание уделяется изучению психологических факторов, влияющих на все без исключения психосоматические расстройства.

В последнее время особенно актуальной стала необходимость исследования проблем, связанных с нарушением опорно-двигательного аппарата. В развитых странах мира остеохондроз и воспаление суставов составляют весомую часть от других заболеваний, приводящих к потере трудоспособности. Так в Швеции, при населении в 8400000, каждый год инвалидами на почве остеохондроза позвоночника становятся 13 тысяч, в Украине около 80% лиц зрелого возраста популяции на протяжении жизни переносят приступы

поясничных болей, однако, именно это психосоматическое нарушение, менее чем другие, рассматривается в связи с психологическими факторами его развития [6].

Больные с расстройствами опорно-двигательного аппарата могут демонстрировать амбициозность, настойчивость, упрямство, агрессивность и при этом на подсознательном уровне жаждут любви, заботы, внимания. Интрапсихический конфликт вызывает патологический стереотип реакций на стрессовые события, и таким образом, является предпосылкой расстройств опорно-двигательного аппарата [8].

Психосоматические расстройства определяются как соматическое страдание, в возникновении которого центральная роль принадлежит психологическим факторам, прежде всего, нереализованным эмоциональным переживаниям разной модальности [2]. Гиппократ и Гален отмечали [4], что сильные эмоциональные переживания, особенно гнев и страх, могут приводить к расстройствам функций тела и рассматривали болезнь как ненормальную физическую реакцию на стрессовые эмоции.

Актуальность исследования вызвана необходимостью более детального определения психологических особенностей лиц зрелого возраста с проблемами опорно-двигательного аппарата, раскрытия психологических механизмов заболевания для выбора адекватных форм лечения и профилактики.

Цель исследования — идентификация психологических особенностей больных с нарушениями опорно-двигательного аппарата для выявления в дальнейшем мишеней медико-психологического вмешательства в комплексном лечении данного контингента.

Материал и методы. Для включения в основную группу исследования определены следующие критерии: 1. Информированное согласие на участие в исследовании; 2. Возраст от 30 до 55 лет; 3. Отсутствие других тяжелых соматических заболеваний; 4. Отсутствие в анамнезе психических и поведенческих расстройств.

Исследование проводилось на базе медицинского центра «Лота» в г.е Харьков. В исследовании приняли участие 30 респондентов основной группы (ОГ) в возрасте от 35 до 55 лет с нарушениями опорно-двигательного аппарата (ОДА): дистрофически-дегенеративными нарушениями позвоночного столба, грыжами и протрузиями шейного и поясничного отдела, воспалением и ущемлением седалищного нерва. Группу сравнения (ГС) составили 30 респондентов, сопоставимых с группой пациентов по полу и возрасту, не имеющих заболеваний со стороны опорно-двигательного аппарата. После получения согласия на проведение обследования осуществлен анализ социально-демографических характеристик обследованных, их семейного анамнеза, жалоб, что проводилось с целью выяснения психологических, соматических, а также тех проблем, которые отражают осложнения, фоновые и сопутствующие заболевания, характерные для данной группы обследованных. Кроме того, уточнялось, с какого времени респонденты выявили наличие у них определенных проблем, как начиналось заболевание, с чем свя-

зывают обследуемые его возникновение, были ли обращения за медицинской или психологической помощью, какое лечение проводилось и какова его эффективность.

Продолжительность соматического нарушения опорно-двигательного аппарата у обследованных составила от полугода до 15 лет. У обследуемых обеих групп наблюдались нарушения артериального давления (ОГ - 83,3%, ГС - 76,7%), желудочные расстройства (ОГ - 53,3%, ГС - 36,7%) и сердечно-сосудистые нарушения (ОГ - 60%, ГС - 53,3%). Подавляющее большинство испытуемых (83,3%) имели высшее образование, 10% - среднее или незаконченное высшее образование, 6,7% являются сотрудниками торговых организаций и служащими госструктур. Больные с диагностированными нарушениями опорно-двигательного аппарата средней тяжести ведут, в основном, сидячий образ жизни (учителя, программисты, офисные работники). Все пациенты получали базисную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных соответствующей патологией.

Для проведения экспериментальной части исследования составлен набор методик, адекватных цели исследования. С пациентами, имеющими проблемы с ОДА, и условно здоровыми лицами зрелого возраста проведено психодиагностическое обследование с помощью следующих тестовых методик: опросник SF-36 - короткая форма неспецифического опросника для определения качества жизни (The 36-Item Short Form Health Survey), опросник копинг-поведения в стрессовых ситуациях (CISS, С. Норман, Д.Ф. Эндлер, Д.А. Джеймс, М.И. Паркер, адаптированный вариант Т.А. Крюковой), тест агрессивности А. Басса, А. Дарки (адаптация А.К. Осницкого), тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена, Г. Виллиансона. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0. Описательная статистика проводилась способом проверки медиан (критерий Манна-Уитни). Использовался метод корреляционного анализа данных коэффициента Спирмена, определение уровня значимости различий проводилось при помощи шкалы Чеддока.

Результаты и обсуждение. Научные исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют, что анализ состояния здоровья основывается на данных об уровне и степени гармоничности физического развития, физической подготовленности и работоспособности, индивидуальных особенностей реагирования организма на воздействие факторов окружающей среды и социальных условий жизни.

Анализ должен учитывать отдаленные результаты социальной и профессиональной адаптации и данные субъективного скринингового исследования, наличие признаков соматического и психического благополучия, качества жизни. Особого внимания заслуживает понятие качества жизни, которое используют для комплексной характеристики объективных и субъективных условий, а также уровня жизни населения и определения физического, ментального, социально-культурного развития человека, группы или сообщества людей [2]. Шкалы опросника качества жизни представляют собой характеристики здоровья, включают функцию и дисфункцию, стресс и благополучие, объективные и субъективные оценки, позитивные и негативные самооценки общего состояния здоровья. Анализ результатов исследования показал наличие существенных различий по показателям качества жизни обследуемых ОГ и ГС (таблица 1).

Невысокие показатели ОГ по шкале РФ свидетельствуют о недоверии к собственному телу, обесценивании физического ресурса организма, и обусловлены, прежде всего, тяжестью заболевания, перспективой длительной реабилитации. Особенно низкие показатели наблюдались у пациентов с ипохондрическим отношением к жизни, в результате чего происходит фиксация на болезненных симптомах, болезнь становится фактором фрустрации. Такие лица низко оценивают свои возможности в выполнении повседневных обязанностей (шкала RP), считают, что их повседневная деятельность значительно ограничена болезнью. Пациенты зрелого возраста субъективно оценивают интенсивность боли (BP), определяя ее как такую, которая мешает выполнять повседневную деятельность, ограничивает активность. Более позитивно оценивают свое состояние, и прежде всего болевые ощущения, больные с надеждой на выздоровление.

Анализ результатов обследования по шкале GH выявил, что в группе ОГ преобладает неверие в перспективу выздоровления, негативное отношение к лечению и обесценивание позитивной динамики в процессе реабилитации. Результаты по шкале VT позволяют судить о наличии страха за свое будущее перед долговременным процессом реабилитации и перед жизнью в целом. Анализ результатов исследования по шкале SF показал, что обследуемые ОГ считают болезнь, свое физическое и эмоциональное состояние факторами, значительно ограничивающими их социальную активность, способствующими уменьшению количества контактов, ухудшению качества общения. Низкие показатели

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей качества жизни пациентов с проблемами опорно-двигательного аппарата и группы сравнения

Шкалы качества жизни	ОГ (n=30)	ГС (n=30)
Физическое функционирование (PF)	49,16±20	92,66±21
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	30,00±20	91,66±20
Интенсивность боли (BP)	48,40±22	94,66±13
Общее состояние здоровья (GH)	39,40±16	69,03±21
Жизненная активность (VT)	38,00±17	68,83±15
Социальное функционирование (SF)	59,00±21	92,50±17
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	45,66±25	79,99±21
Психическое здоровье (MH)	51,80±24	69,73±16

по шкале RE демонстрируют субъективное ощущение потери контроля над жизнью, такие пациенты эмоционально уязвимы, большинство из них отмечает значимость семьи и поддержки родных. Невысокие показатели по шкале MH свидетельствуют о наличии тревожных настроений, об отрицательном эмоциональном фоне.

Таким образом, по субъективным оценкам у пациентов ОГ качество жизни достаточно низкое, они отмечают, что заболевание сказалось на всех сферах их жизни. Обследуемые этой группы испытывают проблемы с физическим функционированием, имеющие объективные причины, однако следует отметить, что сознание исследуемых этой категории фокусируется на болезни, больше, чем на здоровье, они обесценивают свою социальную роль, отказываются от социальной жизни, у них снижена жизненная активность. Такие результаты в совокупности показывают деструктивную картину внутреннего здоровья человека.

Анализ результатов ГС показал, наличие более высоких показателей, чем у обследуемых ОГ, по всем шкалам, они чувствуют свое благополучие в большинстве сфер реализации, положительно относятся к собственной жизненной и социальной активности. Анализ отношения обследуемых ГС к ролевому функционированию, обусловленного эмоциональным состоянием, показал наличие высоких показателей с большим разбросом значений по шкале. Причинами этого может быть неоднозначное отношение к социальной активности и перепады эмоционального состояния. Отметим, что для обследуемых ГС характерно позитивное отношение к болезни, однако проблемы, связанные с физическим функционированием, с физическим нездоровьем могут игнорироваться или восприниматься как вызов: такие люди считают, что возможно преодолеть симптом волевыми усилиями, без вмешательства врачей.

Для определения уровня статистической значимости выявленных различий между выборками обследуемых ОГ и

ГС использовался критерий Манна-Уитни (U). Для качественных показателей параметры описательной статистики приведены в виде медианы и квартилей, Me (Q1; Q3). Таким образом, результаты проверки, выявленных в результате применения частотного распределения данных различий между исследуемыми выборками ГС и ОГ, показал статистически значимую разницу по всем шкалам (таблица 2).

Задачей нашего исследования было также исследование агрессии людей зрелого возраста ОГ и ГС при помощи теста А. Басса - А. Дарки. Анализ результатов исследования ОГ показал следующее: по показателю физической агрессии у 67% обследуемых выявлен низкий уровень, у 27% — средний и у 6% — повышенный уровень агрессии; по шкале вербальной агрессии преобладает повышенный уровень (47%). Количество обследуемых с высоким и очень высоким уровнем составляет по 14%, низким — 25% от общего количества людей в группе. Таким образом, около половины пациентов склонны выражать негативные чувства при помощи ссор, крика, визга или через содержание словесных обращений к другим лицам (угрозы, проклятия, ругань).

Исследование выявило 50% обследуемых с повышенным и высоким уровнем косвенной агрессии, что характеризует их как личности, которые могут распространять сплетни, отпускать шутки, иногда проявлять ненаправленные, неупорядоченные взрывы ярости (крик, топание ногами).

По показателям негативизма обследуемые ОГ распределились следующим образом: 36% с высоким, 30% с повышенным, 27% со средним уровнем. У 7% выявлен очень высокий уровень негативизма, что указывает на оппозиционную форму поведения, направленную обычно против авторитета и руководства, которая может нарастать от пассивного сопротивления к активным действиям против требований, правил, законов.

Анализ результатов по шкале раздражения показал нали-

Таблица 2. Сравнение групп по показателям качества жизни

Показатель	группа	n	Медиана (Me)	Нижний квартиль (Q ₁)	Верхний квартиль (Q ₃)	Значимость(<0,05)
PF	ГС	30	95	91,25	96,25	0,001
	ОГ	30	40	20	82,5	
RP	ГС	30	100	75	100	0,001
	ОГ	30	25	0	50	
BP	ГС	30	100	84	100	0,001
	ОГ	30	62	22	62	
GH	ГС	30	67	61,5	80	0,001
	ОГ	30	35	25	40	
VT	ГС	30	67,5	65	75	0,001
	ОГ	30	35	25	50	
SF	ГС	30	87,5	87,5	100	0,001
	ОГ	30	75	37,5	75	
RE	ГС	30	83,33	66,66	100	0,003
	ОГ	30	33,33	0	100	
MH	ГС	30	68	64	76	0,001
	ОГ	30	48	36	60	

Таблица 3. Сравнение групп по показателям индексов агрессии и враждебности

Показатель	Группа	n	Медиана	Нижний квартиль (Q ₁)	Верхний квартиль (Q ₃)	Значимость (<0,05)
			(Me)			
Индекс агрессии	ГС	30	19	18	20	0,001
	ОГ	30	22,5	19	24	
Индекс враждебности	ГС	30	8	7	9	0,001
	ОГ	30	10,5	8	11,25	

чие исследуемых ОГ с повышенным (39%), средним (38%) и высоким (23%) уровнем, что характеризует их как личностей, готовых при возбуждении быть резкими и грубыми.

Исследуемые ОГ имеют преимущественно средний уровень подозрительности (47%), это характеризует их как личностей, которые склонны к недоверию и осторожному отношению к людям, они убеждены, что окружающие намерены причинить вред. 35% имеют повышенный и 16% высокий уровень по этой шкале. Средний уровень обиды характерен для 40%, повышенный — для 37% обследуемых ОГ. Такие личности иногда проявляют зависть и ненависть к окружающим, обусловленные чувством гнева, недовольства кем-то или всем миром за действительные или мнимые страдания. 23% показали низкий уровень обиды.

Анализ результатов исследования шкалы «Чувство вины» показал, что обследуемые ОГ преимущественно имеют повышенный уровень (45%). Для 3% характерен очень высокий, для 7% — высокий, для 21% — средний уровни чувства вины. Такие пациенты часто чувствуют себя недостаточно хорошими людьми, которые способны на плохие, недостойные поступки. У 24% выявлен низкий уровень по показателям этой шкалы.

На данном этапе мы исследовали показатели агрессии в группе сравнения. Анализ результатов показал следующее. Физическая агрессия: низкий уровень — 70%, средний — 30%; вербальная агрессия: повышенный уровень — 40%, высокий — 53%, очень высокий — 7%; косвенная агрессия: повышенный уровень — 77%, высокий — 16%, средний — 7%; негативизм: высокий уровень — 60%, повышенный — 23%, средний — 17%; раздражение: повышенный — 53%, средний — 47%; подозрительность: средний уровень — 83%, повышенный — 17%; обида: средний — 59%, высокий — 16%, низкий — 25%; чувство вины: повышенный — 78%, высокий — 16%, средний — 6%.

Сравнительный анализ показателей двух групп за двумя общими индексами: агрессии и враждебности показал статистически значимую разницу (таблица 3).

Анализ результатов исследования уровня стрессоустойчивости обследуемых ОГ и ГС показал статистически значимую разницу ($p < 0,001$). 80% пациентов ОГ показали низкий и 20% — очень низкий уровень, в группе сравнения 70% обследуемых имеют удовлетворительный и 30% низкий уровень. Нужно отметить, что по результатам теста в обеих группах отсутствуют особы с высоким и очень высоким уровнем.

На данном этапе было также проведено исследование с помощью методики «Копинг-поведение в стрессовых ситуациях CISS».

Анализ результатов исследования показал, что в обеих группах преобладают копинг-стратегии, ориентированные на решение задачи в стрессовой ситуации: 54% обследуемых ОГ и 55,8% — группы сравнения. 45% пациентов ОГ и 34% ГС выбрали копинги, ориентированные на регулирование эмоционального состояния в стрессовой ситуации, 42,3% обследуемых ОГ и 39,5% ГС предпочитают избегать стрессоров. Срав-

нительный анализ показал статистически значимую разницу по шкале эмоционально ориентированного копинга ($p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь показателей качества жизни обследуемых с критериями (шкалами) агрессивности:

- существует умеренная обратная связь между индексом агрессии и физическим здоровьем ($r = -0,396$, при $p < 0,05$), физическим функционированием ($r = -0,413$, при $p < 0,05$), ролевым функционированием ($r = -0,399$, при $p < 0,05$), болью ($r = -0,444$, при $p < 0,05$). Индекс агрессии характеризуется через умеренную прямую взаимосвязь с показателем уровня стрессоустойчивости ($r = 387$, при $p < 0,05$);

- индекс враждебности имеет умеренную обратную взаимосвязь с физическим функционированием ($r = -0,369$, при $p < 0,05$), ролевым функционированием ($r = -0,416$, при $p < 0,05$), болью ($r = -0,364$, при $p < 0,05$). Он также характеризуется через умеренную прямую связь с уровнем стрессоустойчивости ($r = 322$, при $p < 0,05$).

У пациентов ОГ возникает чувство обиды, по их мнению, близкие люди недостаточно проявляют любви, внимания и поддержки. При этом, осознавая ограничения, которые накладывают нарушения ОДА, люди испытывают чувство вины за безответственное отношение к своему здоровью, которое привело к болезни.

Корреляционный анализ выявил тесную и достоверную взаимосвязь между показателями качества жизни и изучаемых качеств. Значимые показатели имеют растущую ($r > 0$, при $p < 0,05$) и обратную ($r < 0$, при $p < 0,05$) корреляцию. Выявлено: - средняя прямая взаимосвязь между показателями физического здоровья и психического здоровья ($r = 0,516$, при $p < 0,05$),

- высокая прямая связь между показателями физического здоровья и физического функционирования ($r = 0,819$, при $p < 0,05$),

- высокая обратная взаимосвязь между показателями самооценки стрессоустойчивости и физическим здоровьем ($r = 0,718$, при $p < 0,05$),

- очень высокая прямая зависимость (почти функциональная зависимость) между показателями боли и физическим функционированием ($r = 0,904$, при $p < 0,05$).

Сравнительная характеристика внутренней картины здоровья обследованных ОГ и ГС выглядит следующим образом (таблица 4).

Переосмысление имеющихся подходов к анализу понятия «внутренняя картина здоровья» в отношении людей с нарушением опорно-двигательного аппарата позволили определить, что оно включает в себя не только знание своих возможностей, умение пользоваться истинными и скрытыми резервами, но и осознание и принятие ограничений, которые накладывает заболевание в настоящем и будущем. Сохранение и восстановление здоровья зависит от адекватной и конгруэнтной внутренней картины здоровья, где отношение к болезни (внутренняя картина болезни) является только одним из ее элементов.

Таблица 4. Сравнительная характеристика внутренней картины здоровья ОГ и ГС

ГС	ОГ
Сенситивный компонент	
Ощущение бодрости, способность к активности, отсутствие чувства дискомфорта или боли.	Угнетение, тревожность, апатия, проблемы с аппетитом, недоверие к телу, дискомфорт, чувствительность к боли.
Эмоциональный компонент	
Наслаждение здоровьем и чувством наличия энергетического резерва, динамический/оптимальный уровень тревоги за свое здоровье, адекватная самооценка здоровья.	Заниженная самооценка, неверие в быстрое или полное выздоровление, агрессия по отношению к самому себе, родным, здоровым сверстникам, обида на весь мир, неадекватная оценка собственного здоровья (заниженная или завышенная), чувство вины перед родными.
Когнитивный компонент	
Недостаточная осведомленность и компетентность в сфере здравоохранения, равнодушие к знаниям о критериях здоровья и «здоровом поведении».	Высокая степень осведомленности и компетентности в сфере болезни. Страх перед усилиями для выздоровления, низкая мотивация на выздоровление, нежелание поддерживать «здоровое поведение» из жалости к себе, преувеличение значения роли здоровья для собственной социальной жизни, обесценивание или преувеличение значения своих достижений.
Ценностно-мотивационный компонент	
Приоритетность ценности активности, независимости, построения социальных контактов со сверстниками, мотивация к здоровому образу жизни зависит от окружения, установки на активное отношение к здоровью в стадии формирования. Внимание на настоящем и безоценочная вера в будущее.	Здоровье как сверхценность, желание выздоровления, не принятие реальной ситуации, смещение локуса контроля на здоровье и жизнь в целом. Амбивалентные отношения с родными. Страх перед новыми контактами со сверстниками. Мифологичность мышления. Смещение внимания в прошлое, обесценивание настоящего, страх перед будущим.
Поведенческий компонент	
Высокая социальная активность. Поведение направлено на усвоение социального опыта и реализацию собственных качеств, возможностей. Участие в различных сферах жизни. Поведение может угрожать здоровью.	Несамостоятельность, проявление агрессии, зависимость от родных, заниженная активность, безынициативность в поведении, направленного на восстановления здоровья. Избегание любой активности, страх перед возможным риском.

Таким образом, анализ результатов показал тесную связь внутренней картины здоровья обследуемых с возрастными особенностями, психологическими характеристиками болезни, субъективной оценкой состояния своего здоровья, позволил выявить мишени медико-психологической коррекции в комплексном лечении данного контингента и подтвердил необходимость создания программы психологической коррекции когнитивной, поведенческой и эмоциональной сфер лиц с нарушением опорно-двигательного аппарата. Выявление мишеней медико-психологической коррекции позволит разработать программу профилактики, реабилитации людей зрелого возраста с нарушением ОДА с учетом факторов влияния и привлечения соответствующих специалистов с сохранением индивидуального подхода.

ЛИТЕРАТУРА

- Александр, Ф. Психосоматическая медицина. 2009: 47-91.
- Гасюк М. Б., Нестерук Р. В. Внутрішня картина здоров'я хворих, що перенесли ішемічну хворобу серця та інфаркт міокарда: емпіричне дослідження. Науковий вісник Херсонського державного університету. Серія психологічні науки. 2018; 2: 149-155.
- Гузій О. Pain Control – 2017: мистецтво контролювати біль. Український медичний часопис. 2017; 5 (121). IX/X: 39-42. Клиническая психология. 2010: 861.
- Коростій В. І., Кожина Г. М., Шикова В. В. Сучасний підхід до терапії тривожно-депресивних розладів у хворих з психосоматичними захворюваннями. Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції. Дніпропетровськ. 2014: 64-65.
- Коцан І.Я., Ложкін Г.В., Мушкевич М. І. Психологія здоров'я людини. 2011: 316.
- Маркова М.В., Мухаровська І.Р., Піонтковська О.В. Інтеграція медичної психології в систему надання медичної допомоги пацієнтам із тяжкими соматичними захворюваннями як необхідна умова оптимізації лікувального процесу. Медична психологія. 2014; Т. 9, № 3: 3-6.
- Маркова М.В., Ходаківський Ю.С. Особливості афективної сфери у хворих з хронічним больовим синдромом. Georgian Medical News No 10 (319) 2021 © GMN 121 mom спіни. Psychological journal. 2019; Volume 5 Issue 6: 174-183.
- Ребров Б. А., Благинина И. И., Реброва О.А. К вопросу о связи хронического болевого синдрома и тревожно-депресивных расстройств у больных терапевтического профиля. Боль. Суставы. Позвоночник. 2011; № 2: 7-9.
- Фальова О. Є., Гущина С.В. Взаємозв'язок психологічних особливостей та типів розладів опорно-рухового апарату людей зрілого віку. Науково-методичне забезпечення якості освіти та його психологічний супровід: Матеріали наук. -

практ. конференції, 2012: 292-302.

11. Фусу М. Н. Психосоматические расстройства: теории и концепции. Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. 2012; №4: 43-55.

12. Ходаківський Ю.С. Психологічні особливості при хронічному больовому синдромі внаслідок захворювань опорно-рухового апарату. Медична психологія. 2019; 2: 41-46.

13. Чабан О.С., Хаустова О.О., Авраменко О. М. Хронічний біль в психосоматичній медицині: монографія. 2016: 118.

14. Якупов Э.З., Якупова С.П., Муслимова Е.А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления. Журнал неврологии и психиатрии. 2015; № 12: 98-103.

15. De la Caba P., Bruehl S., Galvez-Sánchez C. M., Reyes Del Paso G. A. Slowly Repeated Evoked Pain as a Marker of Central sensitization in fibromyalgia: diagnostic accuracy and reliability compared to temporal summation of pain. Psychosom Med. 2018; 80(6): 573-580.

16. Galvez- Sánchez C. M. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. Psychol Res Behav Manag. 2019; 12: 117-127.

17. Gatchel R. J. Comorbidity of chronic pain and mental health Disorders. Psychol. Biopsychosocial Perspective. American Psychologist. 2004; 59(8): 795-805.

18. Khaustova O., Smashna O. Clinical comorbidity of posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury in participants of military actions in eastern Ukraine. European Neuropsychopharmacology. 2016; 2 (26): 628-629.

SUMMARY

PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES OF PATIENTS WITH DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

¹Falova E., ²Markova M., ³Khartsiy E., ⁴Panfilova G., ⁴Chachibaia N.

¹Ukrainian Engineering Pedagogics Academy; ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health Protection of Ukraine; ³University of Customs and Finance, Dnipro, Ukraine; ⁴National Institutur of Endocrinology, Tbilisi, Georgia

The purpose of the study was to identify the psychological peculiarities of patients with disorders of the musculoskeletal system in order to identify in the future the targets of medical and psychological intervention, correction and complex treatment of this contingent.

The study methods: Inventory form SF-36 — short form of the nonspecific Inventory for determination of a life quality (The 36-Item Short Form Health Survey, Coping Inventory for Stressful Situations, CISS), S. Norman, D. F. Ender, D. A. James, M. I. Parker, adopted by T. L. Kryukova, A. Buss and A. Durkee Hostility Inventory, BDHI, adopted by A. L. Osnitsky), Test of self-assessment of stress resistance of S. Kouhen and G. Williamson

The study showed a significant difference ($p < 0,05$) in the quality of life of the examined main group and comparison group. In the course of the study it was confirmed that the significant reasons for the decrease in the quality of life of the patient are age-related, individual-psychological differences and social ones. Correlation analysis revealed the relationship of aggression with indicators of the quality of life of the subjects, a direct relationship between indicators of “physical health” and “physi-

cal functioning” and between indicators of “pain” and “physical functioning”, an inverse relationship between indicators of stress resistance and “physical health”.

Identification of the targets of medical and psychological correction will make it possible to develop a program of prevention, rehabilitation of people of mature age with disorders of the musculoskeletal system, taking into account the factors of influence and the involvement of relevant specialists while maintaining an individual approach.

Keywords: musculoskeletal system, psychosomatics, psychological peculiarities, quality of life, internal picture of health.

РЕЗЮМЕ

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

¹Фалёва Е.Е., ²Маркова М.В., ¹Харций Е.Н., ³Панфилова Г.Б., ⁴Чачибая Н.В.

¹Украинская инженерно-педагогическая академия, Харьков; ²Харьковская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины; ³Университет таможенного дела и финансов, Днепр, Украина; ⁴Национальный институт эндокринологии, Тбилиси, Грузия

Целью исследования явилась идентификация психологических особенностей больных с нарушениями опорно-двигательного аппарата для выявления в дальнейшем мишеней медико-психологического вмешательства, коррекции и комплексного лечения данного контингента.

Исследование проводилось на базе медицинского центра «Лота» в городе Харьков. В исследовании приняли участие 30 респондентов основной группы (ОГ) в возрасте от 35 до 55 лет с нарушениями опорно-двигательного аппарата (ОДА). Группу сравнения (ГС) составили 30 респондентов, сопоставимых с группой пациентов по полу и возрасту, не имеющих заболеваний со стороны ОДА.

Методики исследования: опросник SF-36 - короткая форма неспецифического опросника для определения качества жизни (The 36-Item Short Form Health Survey), опросник копинг-поведения в стрессовых ситуациях (CISS, С. Норман, Д.Ф.Эндлер, Д.А. Джеймс, М.И. Паркер, адаптированный вариант Т.А. Крюковой), тест агрессивности А. Басса, А. Дарки (адаптация А. К. Осницкого), тест самооценки стрессоустойчивости С. Коухена, Г. Виллиансона.

Исследование выявило значительное различие ($p < 0,05$) качества жизни обследованных ОГ и ГС. В ходе исследования подтверждено, что весомыми причинами снижения качества жизни больных являются возрастные, индивидуально-психологические и социальные различия. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь агрессии с показателями качества жизни испытуемых, прямую зависимость между показателями «физического здоровья» и «физического функционирования» и между показателями «боли» и «физического функционирования», обратную зависимость между показателями стрессоустойчивости и «физического здоровья».

Выявление мишеней медико-психологической коррекции позволит разработать программу профилактики, реабилитации лиц зрелого возраста с нарушениями ОДА с учетом факторов влияния и привлечения соответствующих специалистов с сохранением индивидуального подхода.

რეზიუმე

საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის დარღვევების მქონე პაციენტების ფსიქოლოგიური თავისებურებები

¹ე.ფალიოვა, ²მ.მარკოვა, ¹ე.ხარცი, ³გ.პანფილოვა, ნ.ნაჩიბაია

¹უკრაინის საინჟინრო-პედაგოგიური აკადემია, ხარკოვი; ²ხარკოვის დიპლომის შემდგომი სამედიცინო განათლების აკადემია; ³საბაჟო საქმის და ფინანსების უნივერსიტეტი, დნეპრი, უკრაინა; ენდოკრინოლოგიის ეროვნული ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის დარღვევების მქონე პაციენტების ფსიქოლოგიური თავისებურებების იდენტიფიკაცია მომავალში ამ კონტინგენტში სამედიცინო-ფსიქოლოგიური ჩარევის სამიზნეების გამოვლენის, კორექციისა და კომპლექსური მეურნალობის მიზნით.

კვლევა ჩატარდა ქსარკოვში, სამედიცინო ცენტრის “ლოტა” ბაზაზე. კვლევაში მონაწილეობდა 30 რესპოდენტი ძირითადი ჯგუფიდან, 35-55 წლის ასაკის, საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის დარღვევებით. შედარების ჯგუფი შეადგინა 30 რესპოდენტმა, რომლებიც თავსებადი იყო ასაკით და სქესით ძირითად ჯგუფთან, არ აღენიშნებოდათ საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის დაავადებები.

კვლევის მეთოდები: კითხვარი SF-36 – არასპეციფიკური კითხვარის მოკლე ფორმა სიცოცხ-

ლის ხარისხის განსაზღვრისათვის (The 36-Item Short Form Health Survey), კომპიუტერული კითხვარი სტრესულ სიტუაციებში (CISS, ს.ნორმანი, დ.ენდლერი, დ.ჯემისი, მ.პარკერი, ტ.კრიუკოვას ადაპტირებული ვარიანტი), აბასის და ა.დარკის აგრესიულობის კითხვარი (ა.ოსნიცკის ადაპტაცია), ს.კოუსენის და გ.ვილლიანსონის ტესტი სტრესმედველობის თვითშეფასებისათვის.

კვლევით გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება ($p < 0,05$) ძირითადი და შედარების ჯგუფის წევრების სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლებს შორის, ასევე, დადასტურებულია, რომ პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის შემცირების წონად მიზეზს წარმოადგენს ასაკობრივი, ინდივიდუალურ-ფსიქოლოგიური და სოციალური განსხვავებანი.

კორელაციური ანალიზით გამოვლინდა აგრესიის ურთიერთკავშირი გამოკვლეულ პირთა სიცოცხლის ხარისხის მაჩვენებლებთან, პირდაპირი კავშირი “ფიზიკური ჯანმრთელობის” და “ფიზიკური ფუნქციონირების” მაჩვენებლებს, ასევე “ტკივილის” და “ფიზიკური ფუნქციონირების” მაჩვენებლებს შორის, უკუდამოკიდებულება სტრესმედველობის და “ფიზიკური ჯანმრთელობის” მაჩვენებლებს შორის.

სამედიცინო-ფსიქოლოგიური კორექციის სამიზნეების გამოვლენა იძლევა პროგრამის შემუშავების საშუალებას საყრდენ-მამოძრავებელი აპარატის დარღვევების მქონე ზრდასრული პირების პროფილაქტიკისა და რეაბილიტაციისათვის გაკვლენის ფაქტორების გათვალისწინებით, შესაბამისი სპეციალისტების ჩართვით და ინდივიდუალური მიდგომის შენარჩუნებით.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ

¹Мурадян А.Е., ²Мардяня М.А., ³Мкртчян С.А., ⁴Секоян Е.С.

¹Армянский государственный институт физической культуры и спорта, кафедра физической реабилитации; ²Ереванский государственный медицинский университет, ³кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, ⁴кафедра ЛОР-болезней; ⁴кафедра реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Армения

“Здоровье населения” - термин с широким содержанием, изучающий значимые факторы здоровья [2]. В целях обеспечения высокого качества медицинской помощи при сохранении доступности систем здравоохранения многие страны переходят к демографическому подходу [25]. Популяционный подход к здравоохранению выходит за рамки традиционной биомедицинской модели и учитывает значимость межсекторального сотрудничества в укреплении здоровья общин [23]. Суть определения физического здоровья не так проста, фраза состоит из двух имеющих важное семантическое значение слов, “здоровье” является обобщенной характеристикой, а “физическое” связано с физическими возможностями человека [7]. Согласно заявлению

представителей Фонда общественного здоровья (The Group Health Community Foundation) “некоторые наблюдатели рассматривают здоровье населения как новый термин, который подчеркивает влиятельную роль социальных и экономических сил в сочетании с биологическими и экологическими факторами, которые формируют здоровье всего населения, а другие интерпретируют здоровье населения в первую очередь как цель достижения измеримых улучшений в здоровье определенного населения.” [12].

Использование стандартизированных инструментов измерения состояния здоровья в учреждениях первичной медико-санитарной помощи может улучшить профилактические услуги, результаты в области поведенческого здоровья

и общий уход за пациентами и позволяет осуществлять продолжное отслеживание общего состояния здоровья пациентов и экстраполяцию долгосрочных результатов в области здравоохранения [18].

Одним из методов определения физиологических индикаторов является метод биоимпедансометрии. При переменном электрическом возбуждении биологические ткани производят сложный электрический импеданс, который зависит от состава ткани, структур, состояния здоровья и частоты подаваемого сигнала, следовательно, методы биоэлектрического импеданса могут быть использованы для неинвазивной характеристики тканей [26]. С помощью данной методики можно изучить некоторые физиологические показатели физического здоровья: состав тела, стрессоустойчивость, функцию эндотелия и велнес.

Велнес (wellness) включает в себя 8 взаимозависимых аспектов: физический, интеллектуальный, эмоциональный, социальный, духовный, профессиональный, финансовый и экологический, которые переплетены и взаимосвязаны и, при правильном балансе, обеспечивают человеку оптимальное здоровье или «высокий уровень здоровья» [1,9].

В данной статье представлена попытка определения физического компонента велнеса, который помимо других физиологических индикаторов состоит из показателей состава тела, стрессоустойчивости и функции эндотелия.

Некоторые исследования [6,16] показывают, что накопление жира в различных тканях вызывает множество метаболических нарушений: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) или гепатостеатоз и миостеатоз. Оба состояния могут присутствовать не только у пациентов с ожирением или избыточным весом, но и у лиц с нормальной массой тела. Выявлена комбинированная форма - остеосаркопеническое ожирение, т.е. ожирение, связанное как с саркопенией, так и с остеопенией, что может быть результатом хронической гиперактивности системы стресса [4,19].

Во многих случаях патофизиологические осложнения заболевания возникают из-за стресса, и субъекты, подверженные стрессу, например живущие и работающие в стрессовой среде, имеют более высокую вероятность развития множества патологий [10]. Длительный стресс может быть связан с целым рядом неблагоприятных последствий для здоровья, таких как тревога и депрессия [11,15].

Одним из показателей физического здоровья является эндотелий. Эндотелий сосудов является многофункциональным органом, который поддерживает сосудистый гомеостаз, регулирует пролиферацию клеток и ангиогенез и сохраняет нетромбогенный интерфейс между кровью и тканями [14]. В связи со значимой ролью эндотелия в развитии раннего атеросклероза, выявление лиц с эндотелиальной дисфункцией может улучшить стратификацию риска и предотвратить будущие неблагоприятные события, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [9,13,22,24,]. Функции эндотелия создают баланс регуляторных веществ, которые определяют работу системы взаимодействия и управления и включают факторы, отвечающие за сокращение и расслабление гладких мышц стенок сосудов, свертывание и фибринолиз, контроль пролиферации и апоптоз клеток, регулируют реакцию на чужеродные вещества и облегчают взаимодействие с лимфатическими сосудами и дренажем [13].

Следует отметить, что эффективность оздоровительных практик для оптимального качества жизни требует баланса физического, эмоционального, социального, духовного и интеллектуального аспектов жизни [20].

Использование стандартизированных инструментов измерения велнеса в учреждениях первичной медико-санитарной помощи может улучшить профилактические услуги, результаты поведенческого здоровья и общий уход за пациентами, позволит осуществить долгосрочное отслеживание общего состояния здоровья пациента и экстраполяцию долгосрочных результатов [18].

Согласно литературным данным, исследований о связи между составом тела, стрессоустойчивостью, функцией эндотелия и велнеса (wellness) не проводилось.

Целью данного исследования явилось выяснение взаимосвязи между некоторыми физиологическими показателями физического здоровья населения Армении.

Материал и методы. Проведено поперечное исследование 2000 жителей Республики Армения в возрасте от 11 до 79 лет (мужчин 829, средний возраст - 33,7±13,2 г. женщин 1171, средний возраст - 34,6±12,1 г.).

Перед началом исследования все участники подписали письменное соглашение. В случае несовершеннолетних соглашение подписано их родителями. Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Физиологические показатели (велнес и его составляющие индикаторы - состав тела, эндотелий и стрессоустойчивость) измерялись с помощью системы мониторинга Mutiscan BC-OXi PLUS Version 2.9 RU (Компания "Мастер Медия", Россия) для исследования показателей с приемлемой воспроизводимостью и значимой разницей в значениях.

Исследовали 4 группы физиологических показателей: судомоторную функцию, состав тела, вариабельность сердечного ритма, гемодинамику.

Баллы состава тела являются его интегральным показателем с учетом значений индикаторов жирового, водного балансов и мышечной массы (0-40 баллов - нарушения, 40-80 - граница, 80-100 - норма).

Приложение Mutiscan BC-OXi PLUS Version 2.9 RU измеряет стрессоустойчивость в баллах по росту активности симпатического компонента автономной нервной системы. Алгоритм основан на анализе частотной области вариабельности сердечного ритма (BCP) (0-30 баллов - нарушения, 35-70 - граница, 70-100 - норма) Рис. 1.

Вариабельность сердечного ритма (BCP) определяется математическим анализом интервалов между ударами сердца, является индикатором активности автономной нервной системы и золотым стандартом оценки ее состояния.

Основные индикаторы: частота сердечных сокращений: количество ударов в минуту, отношение Вальсальвы: пониженное значение является индикатором сниженной активности барорецептора, К30/15: Индикатор ортостатической гипотензии и вазовагального синдрома.

HF %: Основной индикатор парасимпатической активности, LF/HF: баланс активности симпатической/ парасимпатической нервной системы

Раздел «Эндотелиальные (кардио) баллы» содержит информацию по оценке параметров цифровой пульсовой волны и на основе значений индикаторов гемодинамики (0-30 баллов-нарушения, 35-70 - граница, 70-100 - норма), Рис. 2.

Раздел «Велнес баллы» содержит суммарную (сводную) информацию по разделам, в которые сведены различные велнес индикаторы. Суммарный велнес балл представляет собой сумму баллов по разделам (0-60 баллов - нарушение, 60-80 - граница, 80-100 - норма).

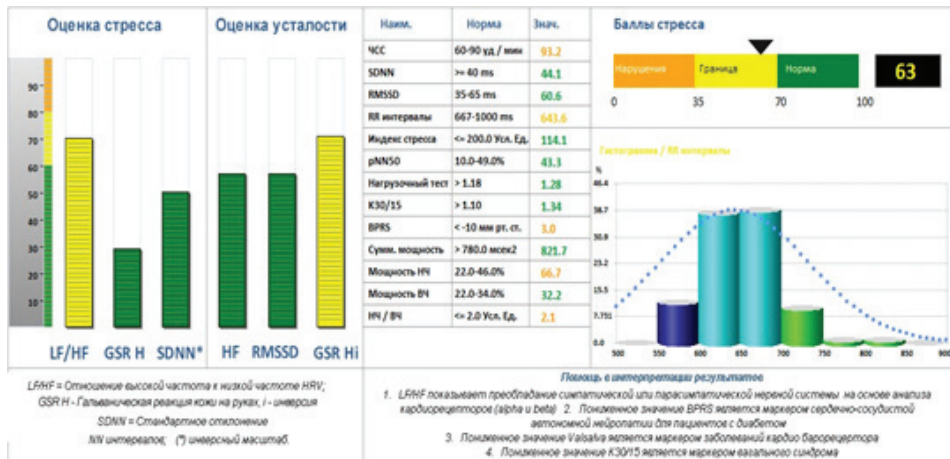


Рис. 1. Вариабельность сердечного ритма

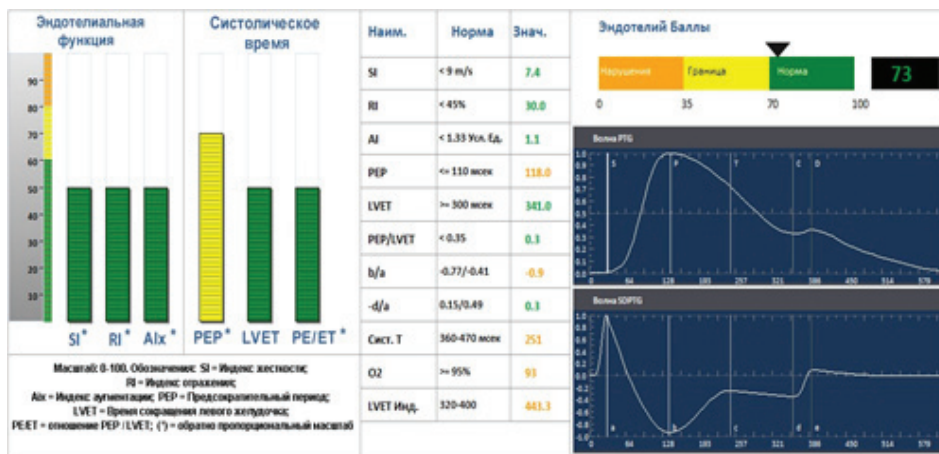


Рис. 2. Гемодинамика и артериальное давление

Индекс объемной скорости кровотока является вазодинамическим параметром, связывающим сердечный выброс на площадь поверхности тела; Периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) - индикатор периферического сопротивления потоку крови, проходящему через сосудистую систему, Систолическое давление во время консультации, Диастолическое давление во время консультации, Индекс жесткости SI - индикатор жесткости крупных артерий; индекс отражения RI - индикатор жесткости малых и средних артерий; b/a индикатор - маркер энергии фракции выброса левого желудочка; -d/a индикатор - маркер гипертензии, SpO₂% - уровень насыщения артериальной крови кислородом

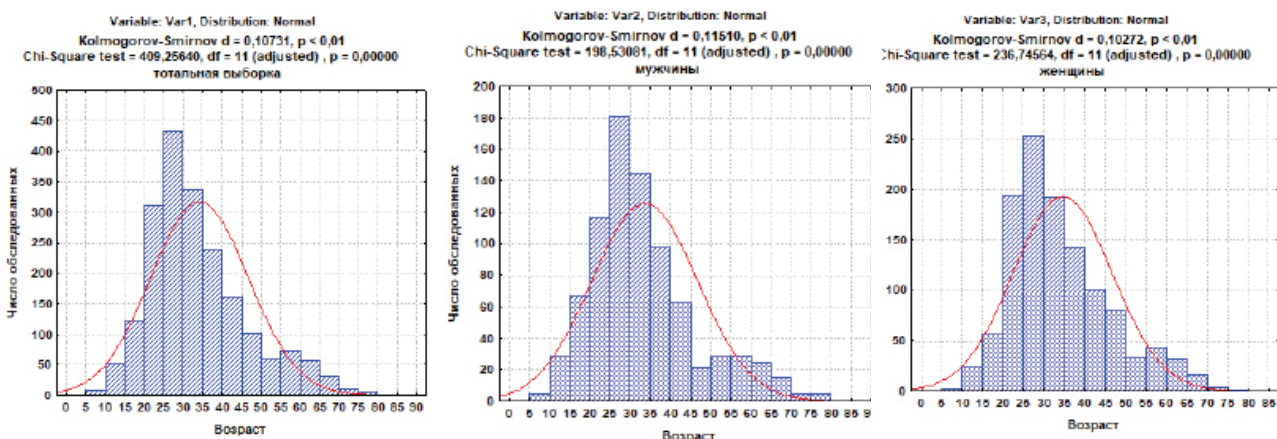


Рис. 3. Частотное распределение показателей обследованных по возрасту по Kolmogorov-Smirnov
Вся выборка n=2000, ср. возраст -34,2±12,6 (M±SD),
мужчин 429, ср. возраст - 33,7±13,2 г., женщин 1171, ср. возраст - 34,6±12,1 г.

Таблица 1. Уровень физиологических показателей физического здоровья обследованных

Популяционная выборка	Mean	Std.Dv.	N	Std.Err.	t-value	Df
Состав тела	79,5	10,9	2000	0,24	324,6	1999
Эндотелий	80,7	9,4	2000	0,21	381,5	1999
Стрессоустойчивость	60,6	10,1	2000	0,22	267,4	1999
Велнес	83,7	5,6	2000	0,12	663,2	1999

Таблица 2. Инфраструктура корреляционных связей физиологических показателей физического здоровья обследованных по Spearman

Тотальная выборка	Valid	Spearman	t(N-2)	p-level
Стрессоустойчивость - состав тела	2000	-0,103	-4,64	<0,001
Стрессоустойчивость – велнес	2000	0,388	18,8	<0,0001
Эндотелий – состав тела	2000	0,060	2,69	>0,05
Эндотелий - велнес	2000	0,374	18,04	<0,0001
Состав тела – велнес	2000	0,110	4,96	<0,001

Таблица 3. Уровень физиологических показателей физического здоровья у мужчин и женщин

Тотальная выборка	Mean	Std.Dv.	N	Std.Err.	t-value	Df
Мужчины						
Стрессоустойчивость	59,2	10,4	829	0,36	162,6	828
Эндотелий	80,0	9,8	829	0,34	233,6	828
Состав тела	88,6	6,0	829	0,21	422,6	828
Велнес	82,5	5,4	829	0,19	435,2	828
Женщины						
Стрессоустойчивость	61,7	9,7	1171	0,28	216,0	1170
Эндотелий	81,1	9,1	1171	0,26	303,8	1170
Состав тела	73,2	9,0	1171	0,26	277,9	1170
Велнес	84,5	5,6	1171	0,16	514,8	1170

Выбор подходов и методов статистического анализа полученных результатов продиктован характером решаемых задач, стремлением максимального использования оперативно-информационных и графических возможностей различных пакетов компьютерных программ. Для статистической обработки полученных данных использованы следующие методы: описательная статистика (Basic Statistics: Spearman t-test single sample, t-test dependent samples), частотный анализ (Distribution Fitting, Kolmogorov-Smirnov test), корреляционный анализ (Correlation analysis. Models: Spearman, Pearson) и линейная регрессия (Linear regression). Оценку степени значимости различий изучаемых показателей проводили согласно t-критерию Стьюдента.

Статистический анализ проведен с помощью пакетов компьютерных программ STATISTICA 6, GraphPad Prism 4 и Graph Pad Prism 5.

Результаты и обсуждение. Частотное распределение показателей обследованных по возрасту по Kolmogorov-Smirnov представлено на рис. 3.

Статистический анализу физиологических показателей зарегистрировал следующие средние показатели: **состав тела** - $M=79,5\pm 0,24$, ($p<0,001$), **эндотелий** – $M=80,7\pm 0,21$, **стрессоустойчивость** (баллы стресса) – $M=60\pm 0,22$, **велнес** $M=83,7\pm 0,12$ (таблица 1).

Таким образом, исследования общей выборки показали, что среди населения Армении показатели эндотелия и велнеса находятся в пределах нормы, показатель состава тела незначительно ниже нормы, а показатель стрессоустойчиво-

сти находится на границе между нормой и нарушением, что указывает на необходимость разработки и внедрения оздоровительных программ, направленных на улучшение физиологических показателей в популяции Армении для улучшения показателей состава тела и стрессоустойчивости. Такие программы можно реализовать и на рабочих местах. Например, Cahalin L.P. и соавт. [3] считают, что разработка и внедрение программ здоровья и велнеса на рабочих местах в США обещают стать средством улучшения здоровья населения и обратить вспять нынешние тенденции в области заболеваемости и распространенности неинфекционных заболеваний. В Канаде произошло значительное снижение смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как были предприняты многочисленные и разнообразные соответствующие законодательные и политические инициативы, направленные на создание условий, способствующих улучшению здоровья канадских рабочих. Модель является многообещающей, однако в этом направлении необходимо проведение дополнительных исследований [5].

Анализ инфраструктуры корреляционных связей выявил: а) достоверную, обратнопропорциональную, слабую корреляционную связь между показателями стрессоустойчивости и состава тела; б) достоверную прямую корреляционную связь между показателями эндотелия и велнесом (слабая корреляция), стрессоустойчивостью и велнесом, (средней силы), эндотелия и велнеса (средней силы). Между изменением показателей эндотелия и состава тела достоверной корреляционной связи не обнаружено ($p>0,05$), таблица 2.

Таблица 4. Инфраструктура корреляционных связей физиологических показателей физического здоровья у мужчин и женщин тотальной выборки (по Spearman)

Тотальная выборка	Valid	Spearman	t(N-2)	p-level
Мужчины				
Стрессоустойчивость –эндотелий	829	0,231	6,85	<0,0001
Стрессоустойчивость-состав тела	829	-0,026	-0,76	>0,05
Стрессоустойчивость –велнес	829	0,406	12,79	<0,001
Эндотелий – состав тела	829	0,162	4,74	<,0001
Эндотелий- велнес	829	0,390	12,21	<0,0001
Состав тела – велнес	829	0,362	11,18	<0,0001
Женщины				
Стрессоустойчивость-эндотелий	1171	0,233	8,21	<0,0001
Стрессоустойчивость- состав тела	1171	-0,025	-0,88	>0,05
Стрессоустойчивость – велнес	1171	0,348	12,65	<0,0001
Эндотелий – состав тела	1171	0,171	5,95	<0,0001
Эндотелий- велнес	1171	0,358	13,13	<0,0001
Состав тела – велнес	1171	0,413	15,52	<0,0001

В таблице 3 представлены средние уровни физиологических показателей мужчин и женщин. Согласно анализу данных, средние показатели стрессоустойчивости, эндотелия и велнеса значительно выше у женщин в сравнении с мужчинами.

По результатам статистического анализа в разных гендерных группах выявлена достоверная прямая пропорциональная связь средней силы между показателями стрессоустойчивость-велнес, эндотелий-велнес и состав тела - велнес в обеих группах (таблица 4).

Выводы. Представлена количественная характеристика результатов исследований, проведенных с помощью паттерна поливалентных тестов оценки состояния физического здоровья. Выявлены особенности уровня и инфраструктуры корреляционной связи физиологических показателей физического здоровья среди обследованных лиц общей выборки. Установлено, что инфраструктура корреляционной связи по Spearman и Pearson вышеуказанных показателей подвержена значительным изменениям в зависимости от пола, между тем уровень этих показателей (в баллах) в исследованных выборках значительно менее подвержен изменениям.

Учитывая, что среди населения Армении показатель состава тела чуть ниже нормы, а показатель стрессоустойчивости находится на границе между нормой и нарушением в популяции Армении следует разработать и внедрить оздоровительные программы, направленные на улучшение показателей состава тела и стрессоустойчивости, включающие физическую активность и психосоциальную адаптацию.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта 21Т-3В040.

ЛИТЕРАТУРА

- 8 Dimensions of Wellness, (UMD) University of Maryland's Your Guide to Living Well. [Last accessed June 27, 2017]. Available from: <https://umwellness.wordpress.com/8-dimensions-of-wellness/>
2. A. Moutzoglou, Pouliakis, Population Health Management and the Science of Individuality, April 2018, International Journal of Reliable and Quality E-Healthcare 7(2):1-26, DOI:10.4018/IJRQEH.2018040101

3. Cahalin LP, Kaminsky L, Lavie CJ, Briggs P, Cahalin BL, Myers J, Forman DE, Patel MJ, Pinkstaff SO, Arena R. Development and Implementation of Worksite Health and Wellness Programs: A Focus on Non-Communicable Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Jul-Aug;58(1):94-101. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.001.
4. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Chrousos GP (2003) Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res* 59(4):161–179
5. Després JP, Alméras N, Gauvin L. Worksite health and wellness programs: Canadian achievements & prospects. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Mar-Apr;56(5):484-92. doi: 10.1016/j.pcad.2013.11.002. Epub 2013 Nov 19. PMID: 24607012.
6. Douberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P (2017) Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism* 71:182–197
7. E.A. Koipysheva, V.Yu. Lebedinsky, M.A. Koipysheva, Conference: RPTSS 2018 - International Conference on Research Paradigms Transformation in Social Sciences, DOI:10.15405/epsbs.2018.12.73
8. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006; 5:4. doi: 10.1186/1475-2840-5-4.
9. Faisal A Barwais, Thomas F Cuddihy, and L Michaud Tomson Physical activity, sedentary behavior and total wellness changes among sedentary adults: a 4-week randomized controlled trial, *Health Qual Life Outcomes.*, 2013,doi: 10.1186/1477-7525-11-183
10. H. Yaribeygi, Y. Panahi, H. Sahraei, Thomas P. Johnston, A. Sahebkar, The impact of stress on body function: A review, *EXCLI J.* 2017; 16: 1057–1072. Published online 2017 Jul 21. doi: 10.17179/excli2017-480
11. J.W. Keeley at all, Disorders specifically associated with stress: A case-controlled field study for ICD-11 mental and behavioural disorders, *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 16 (2016), pp. 109-127, 10.1016/j.ijchp.2015.09.002
12. Kreuter M, Lezin N. Improving Everyone's Quality of Life: A Primer on Population Health. Atlanta, Ga: Group Health Community Foundation; 2001.

13. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111:363–8.
14. Li, YP., Fan, ZX., Gao, J. et al. Influencing factors of vascular endothelial function in patients with non-obstructive coronary atherosclerosis: a 1-year observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 20, 40 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01326-2>
15. M. Fawzy, S.A. Hamed, Prevalence of psychological stress among medical students in Assiut University, Egypt, *Psychiatry Research*, 255 (2017), pp. 186-194,
16. Miljkovic I, Zmuda JM (2010) Epidemiology of myosteatorsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13(3):260–264
17. Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N. Smoking, Respiratory Diseases and Endothelial Dysfunction February 3rd 2018, DOI: 10.5772/intechopen.73555.
18. Novel computerized health risk appraisal may improve longitudinal health and wellness in primary care: a pilot study. Ngykaldi ZJ, Voncken-Brewster V, Aspy CB, Mold JW *Appl Clin Inform*. 2013; 4(1):75-87.
19. Pervanidou P, Chouliaras G et al. Circadian cortisol profiles, anxiety and depressive symptomatology, and body mass index in a clinical population of obese children. *Stress* 2013;16(1):34–43
20. Powers, S. K., & Dodd, S. L. (2003). *Total fitness and wellness* (3rd ed.). San Francisco: Pearson Education.
21. Herr R.M., Li J., Loerbroks A., Angerer P., Siegrist J., Fischer J.E. Effects and mediators of psychosocial work characteristics on somatic symptoms six years later: Prospective findings from the Mannheim Industrial Cohort Studies (MICS), *Journal of Psychosomatic Research*, 98 (2017), pp. 27-33,
22. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010; 31(9):1142–8. doi: 10.1093/eurheartj/
23. Shahzad, M., Upshur, R., Donnelly, P. et al. A population-based approach to integrated healthcare delivery: a scoping review of clinical care and public health collaboration. *BMC Public Health* 19, 708 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7002-z>
24. Simon A, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens*. 2005;23(11):1939–45.
25. Steenkamer B, Baan C, Putters K, van Oers H, Drewes H. Population health management guiding principles to stimulate collaboration and improve pharmaceutical care. *J Health Organ Manag*. 2018;32(2):224-245. doi:10.1108/JHOM-06-2017-0146
26. Tushar Kanti Bera, Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review, *J Med Eng*. 2014.

SUMMARY

PECULIARITIES OF RELATIONSHIP BETWEEN SOME PHYSIOLOGICAL INDICATORS OF PHYSICAL HEALTH AMONG THE POPULATION OF ARMENIA

¹Muradyan A., ²Mardian M., ³Mkrtchyan, S., ⁴Sekoyan E.

¹Armenian State Institute of Physical Culture and Sport, Department of physical rehabilitation; Yerevan State Medical University, ²Department of public health and health organization, ³Department of ENT diseases, ⁴Department of rehabilitation, physiotherapy and sports medicine, Armenia

It is not so easy to understand the essence of the definition of physical health, although this phrase consists of two words that have an important semantic meaning, that is, “health” is a gen-

eralized characteristic, and “physical” is related to the physical capabilities of a person. The purpose of this study was to study the relationship between some physiological indicators of the physical health of the Armenian population. A cross-sectional study of 2000 residents aged 11 to 79 years (men n=429, average age - 33.7±13.2 and women n=1171, average age-34.6±12.1) of the Republic of Armenia was conducted. Physiological indicators (wellness and its component indicators-body composition, endothelium and stress resistance (stress scores) and) were measured using the Mutiscan BC-OXi PLUS Version 2.9 RU monitoring system to study indicators with acceptable reproducibility and a significant difference in values. Studies of the general sample showed that among the population of Armenia, the indicators of endothelium and wellness are within the normal range, the indicator of body composition is slightly below the norm, and the indicator of stress resistance is on the border between the norm and the violation. The average indicators of stress resistance, endothelium and wellness are significantly higher in women compared to men and a reliable direct proportional relationship of average strength between the indicators of stress resistance-wellness, endothelium-wellness and body composition-wellness in both groups are revealed. It was found that the correlation infrastructure (according to Spearman and Pearson) of the above indicators is subject to significant changes depending on gender, while the level of these indicators (in points) in the studied samples is significantly less susceptible to changes.

Keywords: Physical health, wellness, body composition, stress resistance, endothelium.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ АРМЕНИИ

¹Мурадян А.Е., ²Мардяян М.А., ³Мкртчян С.А., ⁴Секоян Е.С.

¹Армянский государственный институт физической культуры и спорта, кафедра физической реабилитации; Ереванский государственный медицинский университет, ²кафедра общественного здоровья и организации здравоохранения, ³кафедра ЛОР-болезней; ⁴кафедра реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, Армения

Целью исследования явилось определение взаимосвязи между некоторыми физиологическими показателями физического здоровья населения Армении.

Проведено поперечное исследование 2000 жителей Республики Армения в возрасте от 11 до 79 лет (мужчин 829, средний возраст - 33,7±13,2 г., и женщин 1171, средний возраст - 34,6±12,1 г.). Физиологические показатели: велнес и его составляющие индикаторы - состав тела, эндотелий и стрессоустойчивость (стресс баллы) измерялись с помощью системы мониторинга Mutiscan BC-OXi PLUS Version 2.9 RU (Компания "Мастер Медия", Россия) для исследования показателей с приемлемой воспроизводимостью и значимой разницей в показателях. Исследование общей выборки показало, что среди населения Армении показатели эндотелия и велнеса находятся в пределах нормы, показатель состава тела - чуть ниже нормы, показатель стрессоустойчивости - на границе между нормой и нарушением. Средние

показатели стрессоустойчивости, эндотелия и велнеса значительно выше у женщин в сравнении с мужчинами, выявлена достоверная прямая пропорциональная связь средней силы между показателями стрессоустойчивость-велнес, эндотелий-велнес, состав тела-велнес в обеих группах. Уста-

новлено, что инфраструктура корреляционной связи вышеуказанных показателей по Spearman и Pearson подвержена значительным изменениям в зависимости от пола, между тем, как уровень этих показателей в баллах в исследованных выборках значительно менее подвержен изменениям.

რეზიუმე

ურთიერთკავშირის თავისებურებები ფიზიკური ჯანმრთელობის ზოგიერთ ფიზიოლოგიურ მანევრებლებს შორის სომხეთის მოსახლეობაში

¹ა.მურადიანი, ²მ.მარდიანი, ³ს.მკრტიანი, ⁴ე.სეკოიანი

¹სომხეთის ფიზიკური კულტურისა და სპორტის სახელმწიფო ინსტიტუტი, ფიზიკური რეაბილიტაციის კათედრა; ერევნის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ²საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის და ჯანდაცვის ორგანიზაციის კათედრა, ³ყელ-ყურ-ცხვირის სნეულებათა კათედრა, ⁴რეაბილიტაციის, ფიზიოთერაპიისა და სპორტული მედიცინის კათედრა, სომხეთი

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ურთიერთკავშირის განსაზღვრა ფიზიკური ჯანმრთელობის ზოგიერთ ფიზიოლოგიურ მანევრებლებს შორის სომხეთის მოსახლეობაში.

ნატარებულია სომხეთის რესპუბლიკის 11-79 წლის ასაკის 2000 მაცხოვრებლის (მამაკაცი - 829, საშუალო ასაკი - 33,7±13,2 წელი, ქალი - 1171, საშუალო ასაკი - 34,6±12,1 წელი) ქროს-კვლევა. ფიზიოლოგიური მანევრებლები: ველნესი და მისი შემადგენელი ინდიკატორები - სხეულის შემადგენლობა, ენდოთელიუმი და სტრესმდეგობა (სტრეს-ქულები) განისაზღვრა მონიტორინგის სისტემის Mutiscan BC-OXi PLUS Version 2.9 RU მეშვეობით.

ნაჩვენებია, რომ სომხეთის მოსახლეობაში ენდოთელიუმის და ველნესის მანევრებლები ნორმის

ფარგლებშია, სხეულის შემადგენლობის მანევრებელი - მცირედ ნაკლებია ნორმაზე, სტრესმდეგობის მანევრებელი - ზღვარზეა ნორმასა და დარღვევას შორის. სტრესმდეგობის, ენდოთელიუმის და ველნესის საშუალო მანევრებლები ქალებში მნიშვნელოვნად მაღალია, მამაკაცებთან შედარებით; გამოვლინდა საშუალო ხარისხის სარწმუნო პირდაპირპროპორციული კავშირი სტრესმდეგობა-ველნეს, ენდოთელიუმი-ველნეს, სხეულის შემადგენლობა-ველნეს მანევრებლებს შორის. დადგენილია, რომ ზემოაღნიშნული მანევრებლების კორელაციური კავშირის ინფრასტრუქტურა Spearman-ის და Pearson-ის მიხედვით მნიშვნელოვნად იცვლება სქესის მიხედვით, ამასთან, ამ მანევრებლების დონე ქულებში გამოკვლეულ ამონარჩევებში მნიშვნელოვნად ნაკლებად ექვემდებარება ცვლილებებს.

INCREASING THE EFFICIENCY OF BACTERIOLOGICAL DIAGNOSIS OF UROGENITAL TRICHOMONIASIS USING THE IMPROVED NUTRIENT MEDIUM

¹Dzhoraieva S., ²Zapolsky M., ¹Shcherbakova Y., ¹Goncharenko V., ¹Sobol N.

¹Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv;

²Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Protozoan invasion of *T. vaginalis* occupies the leading position among sexually transmitted infections in the population of Ukraine. The prevalence of trichomoniasis in Ukraine is registered in the range of 5–30% according to statistics in the wake of the lack of complete registration of the disease [6]. The high contagion of the parasite contributes to the high level of contagiousness, active sexual life of the people, ignoring the rules of “safe sex”, the possibility of multiple infections due to the lack of formation of the acquired immunity to the pathogen [2, 10]. Trichomonas invasion of the mucous membrane of the urogenital tract marks the beginning of the formation of micro-

ecological disorders in the biotope. Due to the changes in the ecological microbiota balance the pathogen becomes the member of the biological community and promotes the formation of pathomicrobiocenotic complexes, where potentially pathogenic microflora is definitely involved. As a result of these processes in the urogenital tract there may be conditions that contribute to the long-term persistence of sexually transmitted infections' pathogens (STI). Infection significantly reduces the quality of life of the patient, and thus the medical problem is supplemented by a social component [8]. In addition, the scientific and practical significance of the problem of urogenital trichomoniasis is

due to the variability of the pathogen. *Trichomonas* affect both sexual partners, although in women the manifestations of the disease have the symptoms that are more pronounced. Certain features in the size of the *Trichomonas* cell have been revealed, related to the host gender. *T. vaginalis*, taken from infected women, are larger in size and reach on average $19 \times 23 \mu\text{m}$, whereas, ones taken from men are up to $13 \times 15 \mu\text{m}$ [7, 9]. Appearance and parameters of the flagellar protozoan *T. vaginalis* are quite variable and depend on the physicochemical conditions of the environment, the composition of the nutrient substrates and the method of cultivation. It is considered that under adverse conditions, these protozoa lose the ability to move and undergo morphological transformation. The pathogenetic significance of the morphotypes *T. vaginalis* has been actively discussed for many years. It has been confirmed that the transition from one phenotype to another is accompanied by correlation variability of the internal structure. Phenotypic variability of the parasite *in vivo* is associated with the changing conditions in the macroorganism, the influence of the immune factors, as well as competitive metabolic relationships with the representatives of the human normoflora. In some countries there is a question of the presence of the so-called “atypical *Trichomonas*” where the existence of their different morphotypes is recognized [4,9].

Therefore, the issues of the diagnosis verification using bacteriological methods due to the widespread prevalence of urogenital trichomoniasis with a significant number of forms with a torpid course are of great importance [11]. The presence of atypical morphotypes in the population of *T. vaginalis* makes it difficult to detect the pathogen in the clinical material taken from patients. The cultural research should be performed in small and asymptomatic forms of the disease, as well as in cases where the presumptive diagnosis is not confirmed by the microscopic examination. The existence of such a problem determines the scientific and practical interest in the pathogen sampling optimization, as well as heteromorphism in the development of *Trichomonas* invasion should be taken into account.

Purpose of the study - optimization of the nutrient medium composition for bacteriological detection of trichomoniasis pathogen, taking into account the existence of different morphotypes and methods of *Trichomonas*' motility.

Material and methods. The clinical and laboratory examination of 293 patients aged 17 to 67 years who addressed to the State Institution “Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” has been performed. Most patients (94.5%) sought medical attention due to the inflammatory diseases of the genitourinary tract with a torpid course, and 5.5% of patients sought medical advice due to the sharp exacerbation of chronic processes.

15 people with the acute urogenital diseases were involved in the comparative study of motility and morphotypes of protozoa in the control group. The diagnosis of Trichomonal infection was based on the results of the comprehensive examination, using bacteriological methods, in accordance with the regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine [2].

To achieve this goal, the comparative assessment of the developed nutrient medium diagnostic efficiency was performed, which was established by quantitation of the the simplest using Goryaev chamber. The lag from the tubes with *Trichomonas* cultures after mixing was transferred to Goryaev chamber. The quantification was carried out in 5 large squares, located diagonally, each of which contained 16 small ones. The number of *Trichomonas* was calculated by the formula:

$$x = \frac{a \times 4000}{6}$$

where x – the number of *Trichomonas* in 1 mm³ of the medium; a – the number of *Trichomonas* in 5 large squares; 6 – number of small squares in 5 large squares, that were counted; 4000 – the volume of small squares, that equals to 1/4000mm³. To quantify the *Trichomonas* in 1 ml of medium, number x was multiplied by 1000 [1].

Results and discussion. The assessment of the presence of the existing morphotypes of *Trichomonas* and the study of their methods of motility was conducted at the beginning of the study. The percentage of the detection of different forms of the pathogen, depending on the nature of their movement is illustrated in fig. 1. The isolates of *T. vaginalis* with the progressive undulating nature of movement which, in its turn, had subgroups with the intense or slow movement belonged to the first group. The cultures that had a fluctuated pendulum-like or non-progressive form of motion were classified in the second group. The third group included inactive isolates.

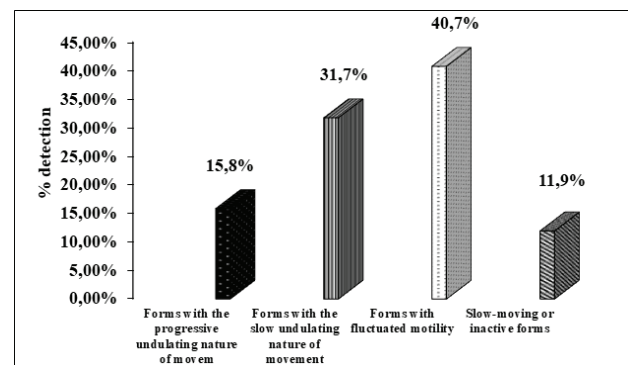


Fig. 1. Morphotypes of the pathogen taken from patients with urogenital trichomoniasis distributed by the nature of their movement

The comparative study of the development of the sampled protozoa in standard and improved nutrient media was based on the data, obtained at the next stage of research (n = 50). The diagnostic efficiency of the improved environment in comparison with the standard one was reviewed. 50 selected positive samples of biological material were simultaneously put into the compared media. The preliminary assessment of the diagnostic efficiency was established by the way of quantification of the simplest protozoa, grown on both media from 3 to 10 days, with the help of Goryaev chamber. The obtained data is presented in table 1.

During the clinical and laboratory examination of patients, *Trichomonas* were detected in 40.3% of primary patients, mainly when culturing on liquid nutrient media, which exceeded twofold the findings of the abovementioned pathogen in smears, coloured according to Gram. All *T. vaginalis* isolates extracted from the clinical material of the examined patients were divided into groups, depending on the type of their movement (fig. 1). In the course of the observations, 47.5% of Trichomonal isolates were allotted to the first group. It was further noted that *Trichomonas* with the intense undulating nature of movement accounted for one third of these forms, and the simplest with the slow undulating motility accounted for two thirds of the first group. The non-progressive fluctuated pendulum-like motility of the pathogen was characteristic of 40.7% of the sampled iso-

Table 1. Comparative data on bacteriological detection of *T. vaginalis*, using standard medium and MIDV medium 2018

Medium	Cultivation period and number of positive findings			
	3 rd day	5 th day	7 th day	10 th day
standard, n=50	24 (48,0%)	32 (64,0%)	38 (76,0%)	43 (86,0%)
improved, n=50	26 (52,0%)	39 (78,0%)	44 (88,0%)	48 (96,0%)

lates. It should be also pointed out that inactive forms of protozoa were observed among all the diagnosed Trichomonas in 11.8% of samples, and they did not tend to increase motility on a standard medium over time. The frequency of detection of mono- and heteromorphic forms of the pathogen also differed in nutrient media taken from different patients. In general, high variability of the morphotype was observed in populations of *T. vaginalis*, circulating in patients with chronic urogenital trichomoniasis. Consequently, among the isolated cultures of the pathogen, there were isolates with a complex of typical features e.g. pear-shaped with an eccentrically located nucleus, pronounced foaminess of the cytoplasm and specific motility.

The frequency of the extraction of such forms was low and amounted to 27.1%. "Atypical" morphotypes were found much more often - with altered shape, structure of the nucleus and cytoplasm, motility or cell size. Therefore, the simplest of round, oval or amoeboid shapes were diagnosed in the clinical material of patients. They were characterized by various signs of altered morphotype. Most of the abovementioned causative microorganisms revealed altered feature of any description: cell shape, nucleus location, intensity of cytoplasmic foaminess, type of motility. In particular, the signs of an atypical morphotype were most common in the case of finding an amoeboid species of protozoa with a centrally located nucleus and low, and sometimes no motility. The following fact attracted attention, that the degree of inflammatory reaction was determined by the nature of the movement of protozoa, which was especially pronounced in patients of the control group. A highly active pathologic process in patients and an acute onset of the disease was always accompanied by the presence of intensely mobile forms of the pathogen in the pathological material, while the detection rate frequency of Trichomonas with the complex of the abovementioned characteristic features decreased markedly in the setting of moderate and weak activity of the clinical picture symptomatics. Upon the detection of the prevalence of rounded forms of protozoa which were characterized by pendulum-like mobility or completely immobilized, the inflammatory processes of moderate or weak intensity were observed in the clinical picture. This phenotype of the parasite is adapted to scarcely favourable conditions which are associated with the alkaline pH or the use of antiprotozoal treatment by the patient, as well as provides them with the long-term persistence in the macroorganism. The amoeboid cells were registered in the clinical material of patients with ascending Trichomonas invasion. The presence of large oval pathogens was noted in the clinical samples of patients who went through a long course of therapy with antiprotozoal drugs. Therefore, it was evidenced that in the population of *T. vaginalis* sampled from the organism of patients having gone through a long course of urogenital trichomoniasis, a pronounced heteromorphism of the parasite was pronounced. Herewith, several phenotypes of *T. vaginalis* were observed simultaneously in the course of

the research. Therefore, the experimental studies were conducted on the use of different nutrient media, based on certain properties of the pathogen, to detect Trichomonal infection in patients with chronic forms of the disease.

The arsenal of nutrient media for the isolation and cultivation of urogenital Trichomonas today has many options that differ from each other in the content of individual components. The aim of the study was to improve the quality of the nutrient medium for bacteriological studies of the pathogen. To achieve this goal, it was decided first to take into account the biological characteristics and nutritional needs of Trichomonas [8]. Under natural conditions, the easiest way for the simplest to develop is the necessary nutrient substrate, as which they use the secretions of mucous membranes. Damaged uroepitheliocytes and microorganisms can also serve as an additional source of nutrition, due to the digestion of which Trichomonas receive growth substances. Apart from that, parasite cells need high iron content, the source of which are phagocytosed erythrocytes. Inasmuch as the concentration of iron ions regulates the expression of protease proteins and maintains the virulence of Trichomonas, which in its turn plays an important role in the survival of this pathogen.

When arranging the components of the nutrient medium, the nutrient needs of the pathogen were taken into account to the fullest extent. Instead of the saline solution the nutrient broth was used as a basis, as a rich source of amino acids and growth substances. A solution of complex iron (III) hydroxide with polymaltose was used in order to create the required concentration of iron ions. Embryonic calf serum served as a source of sterols and fatty acids. L-cysteine was also incorporated into the medium as an amino acid, which determines the strength and permeability of the cell membrane of the simplest form [11].

The registration of results was performed on 3, 5, 7, 10 day. The time of emergence, growth intensity, motility and morphology of Trichomonas were marked. As a result of the research conducted it has been specified that the addition of multicomponent additives allows to reduce the terms of the procedure completion schedule, owing to faster growth of biomass of the causative microorganisms. Most of them had a typical morphology and performed active push-like movements. Thus, when comparing the growth properties of the standard environment and the MIDV2018 environment it has been outlined that there are certain advantages of the developed medium encompassing the increasing the growth rate of the pathogen, the increase in its biomass with the parallel suppression of foreign microflora.

As a result of the research conducted the optimum ratio of the combined use of known substances has been found, which in its turn allowed to increase the quality of the diagnostic procedure with the use of MIDV2018. In particular, the optimized composition of additional ingredients that provide increased growth rate and increased biomass of the pathogen has been defined, which can be used to diagnose urogenital trichomoniasis with torpid and chronic course.

REFERENCES

1. Guide to practical classes on clinical laboratory diagnostics / Edited by professor. M.A. Bazarnova, prof. V.T. Morozova. - K.: High school main publishing house, 1988. 318 p.
2. Unification of laboratory research methods in the diagnosis of sexually transmitted diseases / II Mavrov, OP Belozorov etc. - PH.: Fact; 2000. -120p.
3. Patent for invention: S.K. Dzhoraeva, V.V. Goncharenko, V.M. Volkoslavskaya, N.V. Sobol, O.K. Ivantsova, O.M. Brodskaya, A.R. Babuta Nutrient medium for isolation and cultivation of urogenital Trichomonas. - Patent for invention: № 116953, UA, МПК C 12 N 1/10 (2006.01), C 12 R 1/90 (2006.01), C 12Q 1/08 (2006.01) - № a 2017 01283; Application 13.02.2017; Publ.25.05.2018. - Bull. № 10.
4. V.O. Savoskina Current issues of trichomoniasis: epidemiology, clinic, course, diagnosis and therapy. // Dermatology and venereology 2017; 3(77): 18-26.
5. E.V. Simonova, Yu.M. Zemlyanskaya Heteromorphism of Trichomonas vaginalis in the male organism with chronic urogenital trichomoniasis // Pacific Medical Journal 2016; 1: 56-58.
6. P.V. Fedorich, G.I. Mavrov, T.V. Osinska, L.V. Ivashchenko Modern epidemiological aspects of trichomoniasis in Ukraine. // Dermatology and venereology 2020 // 1(87): 44-51.
7. E.E. Figueroa-Angulo, F.J. Puente-Rivera et al. The effects of environmental factors on the virulence of Trichomonas vaginalis. // Microbes. Infect. 2012; 14(15): 1411-1427.
8. R.P.Hirt, J. Sherrard Trichomonas vaginalis origins, molecular pathobiology and clinical considerations. // Current opinion of infectious diseases 2015; 28(1): 73-79.
9. C.B. Menezes, M.S. Mello, T. Tasca Comparison of permanent staining methods for the laboratory diagnosis of trichomoniasis // Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 2016; 58: On-line version ISSN 1678 – 9946.
10. P.A. Ton Nu, V.Q. Nguyen, N.T. Cao et al. Prevalence of Trichomonas Vaginalis infection in symptomatic and asymptomatic women in Central Vietnam. // J. Infect. Dev. Countries 2015; 9(6): 655-660.
11. Van Der Pol B. Clinical and laboratory testing for Trichomonas vaginalis infection // J. Clin. Microbiol. 2016; 54: 7-12.

SUMMARY

INCREASING THE EFFICIENCY OF BACTERIOLOGICAL DIAGNOSIS OF UROGENITAL TRICHOMONIASIS USING THE IMPROVED NUTRIENT MEDIUM

¹Dzhoraieva S., ²Zapolsky M., ¹Shcherbakova Y.,
¹Goncharenko V., ¹Sobol N.

¹Institute of Dermatology and Venereology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv; ²Odessa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

The scientific and practical significance of the problem of urogenital trichomoniasis is determined by the prevalence and variability of the pathogen. It is assumed that under adverse conditions, these protozoa lose the ability to move intensively and undergo morphological transformation. The existence of such a problem generates the scientific and practical interest in the matter of improvement of bacteriological methods of diagnosis when examining patients with chronic inflammatory processes of the urogenital tract.

The purpose of the study - optimization of the composition of the nutrient medium for bacteriological detection of the trichomoniasis pathogen, considering the existence of different morphotypes and ways of trichomonas' motility.

50 culture samples of *Trichomonas vaginalis*, taken from 293 patients with chronic diseases of the genitourinary system, served as the object of study, in their comparative cultivation in the improved and standard environment using the methods of classical bacteriology.

It has been evidenced that the optimal ratio of additional ingredients, tested in the course of the experiments, has led to the increased growth and increased biomass of the pathogen, indicating the improvement in the quality of the nutrient medium.

The data obtained indicates that the changed components of the optimized nutrient medium have improved the quality of the diagnostic procedure especially in patients with a torpid course of the disease.

Keywords: urogenital trichomoniasis, bacteriological diagnosis of *T. vaginalis*, nutrient medium MIDV2018.

РЕЗЮМЕ

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МОЧЕПОЛОВОГО ТРИХОМОНОЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

¹Джораева С.К., ²Запольский М.Э., ¹Щербакова Ю.В.,
¹Гончаренко В.В., ¹Соболь Н.В.

¹Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины, Харьков; ²Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Украина

Научную и практическую значимость проблемы урогенитального трихомоноза обуславливает его распространенность и изменчивость возбудителя инфекции. Допускается, что при неблагоприятных условиях эти простейшие теряют способность к интенсивному движению и переживают морфологическую трансформацию. Существование такой проблемы определяет научно-практический интерес к вопросу усовершенствования бактериологических методик при обследовании пациентов с хроническими воспалительными процессами урогенитального тракта.

Цель исследования - оптимизация состава питательной среды для бактериологического выявления возбудителя трихомоноза с учетом существования различных морфотипов и способов подвижности трихомонад.

Объектом исследования служили 50 образцов *Trichomonas vaginalis*, выделенные от 293 пациентов с хроническими заболеваниями мочеполовой системы, при их сравнительном культивировании на усовершенствованной и стандартной среде с использованием методов классической бактериологии.

Установлено, что оптимальное соотношение добавочных ингредиентов, испытанное в процессе экспериментов, привело к усилению роста и увеличению биомассы возбудителя, что указывает на повышение качества питательной среды. Полученные данные свидетельствуют, что измененные составляющие оптимизированной питательной среды позволили улучшить качество диагностической процедуры, особенно у пациентов с торпидным течением заболевания.

რეზიუმე

უროგენიტალური ტრიქომონიაზის ბაქტერიოლოგიური დიაგნოსტიკის ეფექტურობის გაზრდა გაუმჯობესებული მკვებავი გარემოს გამოყენებით

¹ს.დუორაევა, ²მ.ზაპოლსკი, ¹ი.შნერბაკოვა, ¹ვ.გონჩარენკო, ¹ნ.სობოლი

¹დერმატოლოგიისა და ვენეროლოგიის ინსტიტუტი, ხარკოვი; ²ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

უროგენიტალური ტრიქომონიაზის პრობლემის სამეცნიერო და პრაქტიკულ მნიშვნელობას განსაზღვრავს მისი გავრცელებადობა და ინფექციის გამომწვევის ცვალებადობის პრობლემა. ვარაუდობენ, რომ არასელსაყრელ პირობებში ეს უმარტივესები კარგავენ ინტენსიური მოძრაობის უნარს და ტრანსფორმირდებიან მორფოლოგიურად. სწორედ ამ პრობლემის არსებობა განსაზღვრავს სამეცნიერო-პრაქტიკულ ინტერესს ბაქტერიოლოგიური მეთოდების სრულყოფის მიმართ

უროგენიტალური ტრაქტის ქრონიკული ანთებითი პროცესების მქონე პაციენტების გამოკვლევის დროს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტრიქომონიაზის გამომწვევის ბაქტერიოლოგიური გამოვლენისათვის საჭირო მკვებავი გარემოს შემადგენლობის ოპტიმიზება ტრიქომონადების სხვადასხვა მორფოტიპის არსებობის და მოძრაობის საშუალების გათვალისწინებით.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა *Trichomonas vaginalis*-ის 50 ნიმუში, გამოყოფილი შარდ-სასქესო სისტემის ქრონიკული დაავადებებით 293 პაციენტიდან; განხორციელებული იყო შედარებითი კულტივირება გაუმჯობესებულ და სტანდარტულ გარემოში კლასიკური ბაქტერიოლოგიის მეთოდების გამოყენებით.

დადგენილია, რომ დამატებითი ინგრედიენტების ოპტიმალურმა თანაფარდობამ განაპირობა გამომწვევის ზრდის გაძლიერება და ბიომასის მატება, რაც მიუთითებს მკვებავი გარემოს ხარისხის ამაღლებაზე. მიღებული მონაცემები მოწმობს, რომ ოპტიმიზებული მკვებავი გარემოს შეცვლილმა შემადგენლობამ გააუმჯობესა სადიაგნოსტიკო პროცედურის ხარისხი, განსაკუთრებით პაციენტებში დაავადების ტორპიდული მიმდინარეობით.

EFFECT OF XENOGRAFTS SATURATED WITH SILVERNANOCRYSTALS ON HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE SKIN IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

Tuziuk N., Kramar S., Nebesna Z., Zaporozhan S.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Burn injuries caused by road accidents, fallings and interpersonal violence is the fourth in the world among other trauma [8, 13]. 90% of burns occur in lower- and middle-income countries. Cooking on an open fire and non-electric appliances are the most common reasons of thermal burns [8]. However, occupational traumatism and armed conflicts increase the incidence of burns. In particular, according to the statistics, the number of burn injuries at the territories of military conflicts increases fourfold [8, 13].

The skin is a first damaged organ in cases of thermal injuries. Healing of different types of skin wound is a complex process of interactions between cells and numerous biochemical reactions [4,14,15]. Current tissue regeneration technologies improve skin recovery; in particular, the rate of burn wounds healing significantly increased with the use of various skin substitutes [11,14,16-18]. A dermal allograft, dermal xenograft, amniotic membrane, etc. are used in medical practice. The correct choice and application of these substitutes reduces pain at the area of lesion, contributes to normalization of protective functions, aesthetic restoration of the skin [9,15,18].

In recent decades, lyophilized pig skin xenografts as well as numerous their derivatives have been widely used for temporarily burn wound closure [3,5,7,9,12]. A relatively simple method of material collection, storage and transportation, low cost are the main advantages of xenogeneic skin.

The antibacterial effect of silver has been known to people long ago since its toxicity for human cells is much lower than for bacteria. Therefore, silver agents are used in treatment of burns, chronic ulcers and water disinfection [1,2,19].

In our opinion, the combination of the properties of already tested factors for burn correction (lyophilized xenografts and silver nanocrystals) would be interesting and promising in combustiology.

Therefore, the aim of this work was to establish the histological state of the components of the affected area of the skin with the use of xenografts saturated with silver nanocrystals in the dynamics of experimental thermal injury.

Material and methods. Experimental studies were performed on 54 adult guinea pigs. All the investigations were performed following the international rules and principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the General Ethical Principles for Animal Experiments (Kyiv, 2001).

The animals were divided into two groups: the 1st group – animals with severe thermal injury (27); the 2nd group – animals with burn injury (27), in which the wounds were covered with xenografts after early necrectomy of the damaged tissues.

A third-degree burn was modeled with copper plates heated to a temperature of 97-100°C for 15 seconds applied on the epilated surface of the skin of the animal's back under thiopental anaesthesia. The size of the affected area was 18-20% of the ani-

mal's body area. One day after thermal injury, the experimental animals underwent early necrectomy of the damaged skin areas. The newly formed wounds were covered with xenografts saturated with silver nanocrystals and fixed to the perifocal areas.

To study the microscopic skin changes the animals were removed from the experiment under general thiopental anaesthesia on the 7th, 14th, and 21st days of the experiment, which corresponded to the stages of early and late toxemia and septicotoxemia of burn disease.

The sampling for histological studies was performed according to conventional methods [4,8]. The pieces of skin were fixed in 10% neutral buffered formalin. Then the tissues were processed in the LogosOne histoprocessor and embedded into paraffin blocks. The sections of 5 µm thick obtained by means of the AMR400 rotary microtome were stained with hematoxylin and eosin [6,10].

Histologic specimens were studied using a Nikon Eclipse Ci-E light microscope and photo documented with the Sigeta M3CMOS14000 video camera with the Toup View software.

Results and discussion. According to morphological studies performed, on the 7th day after covering the wound with a xenograft saturated with silver nanocrystals its partial drying at the edges was evidenced. There were practically no areas with seropurulent content.

Conversely, in the animals of control group, who did not undergo any correction, the escharosis was observed at the area of lesion under which there were significant areas of purulonecrotic infiltrate. Homogenized, destructured, intensely oxyphilic fibre fragments with a large number of neutrophils, lymphocytes and erythrocytes between them were evidenced microscopically under a scab (Fig. 1A). In the perifocal areas, the fibrous component of the dermis was significantly swollen, sometimes frayed. The intercellular substance was intensively infiltrated by leukocyte cells.

On the 7th day of the experiment, the initial stages of granulation tissue formation were observed microscopically in the animals of the 2nd group. The lesion area under the xenograft was filled with thin oxyphilic fibrils which served as a frame for cell elements. Numerous lymphocytes, macrophages, fibroblasts were evidenced among them. Granulation tissue was saturated with microvessels with a large number of erythrocytes (Fig. 2B).

In the marginal area of the wound under the influence of a correcting factor the blood supply in the connective tissue improved; the signs of the inflammatory response decreased. In addition, the epidermis in this area was significantly thickened due to activation of proliferative processes in it.

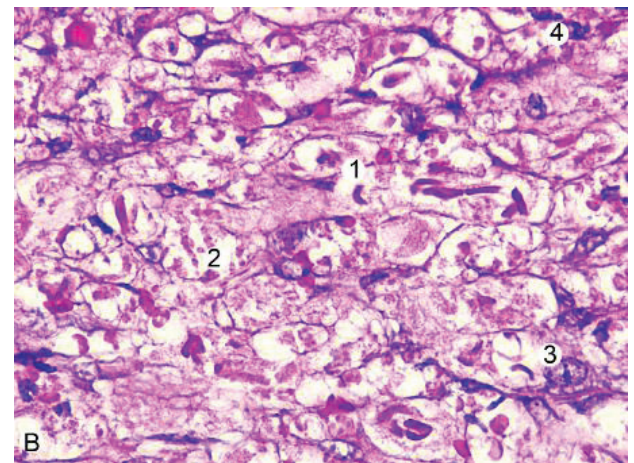
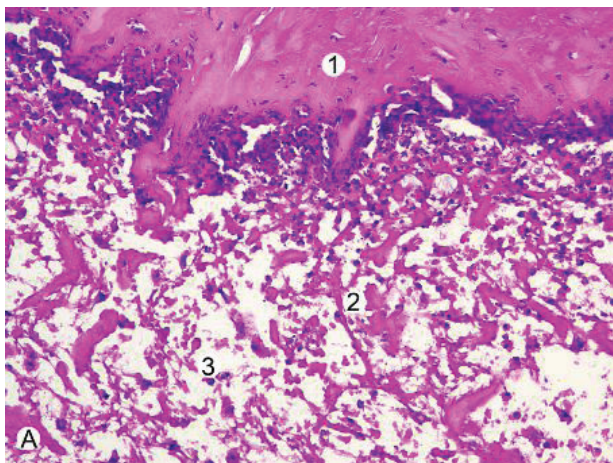


Fig. 1. Microscopic state of the granulation tissue of the wound area skin of the experimental animal in 7 days:
A – after a burn injury: 1 – eschar, 2 – destructured fibers, 3 – leukocytes. (H&E x200).
B – with xenograft: 1 – collagen fibrils, 2 – erythrocytes, 3 – fibroblast, 4 – neutrophil. (H&E x400).

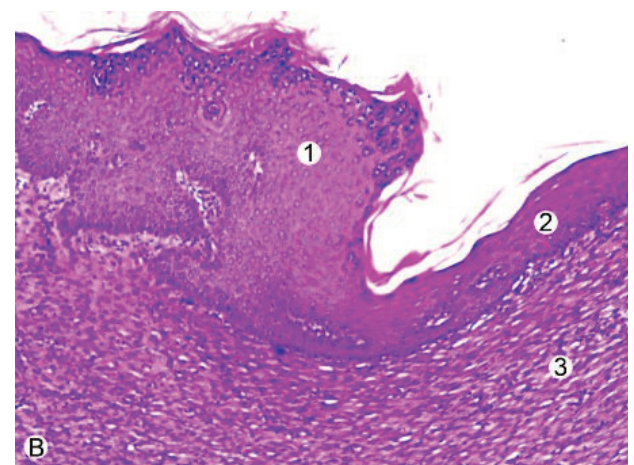
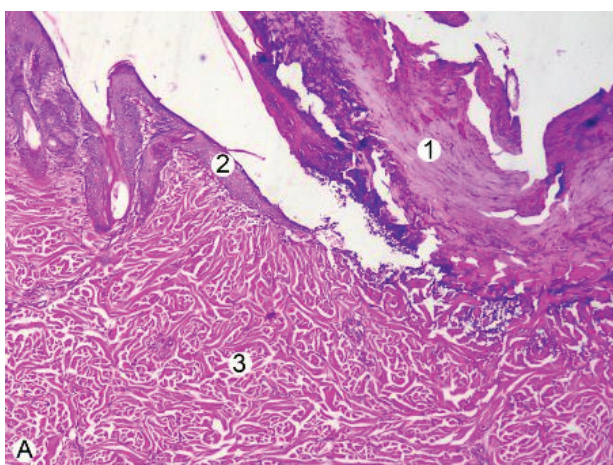


Fig. 2. Histological changes at the central and marginal areas of burn injury in 14 days:
A – after burn injury: 1 – eschar, 2 – epidermal wedge, 3 – dermis. (H&E x40).
B – with xenograft: 1 – thickened epidermis, 2 – epithelial regenerate, 3 – granulation tissue. (H&E x100)

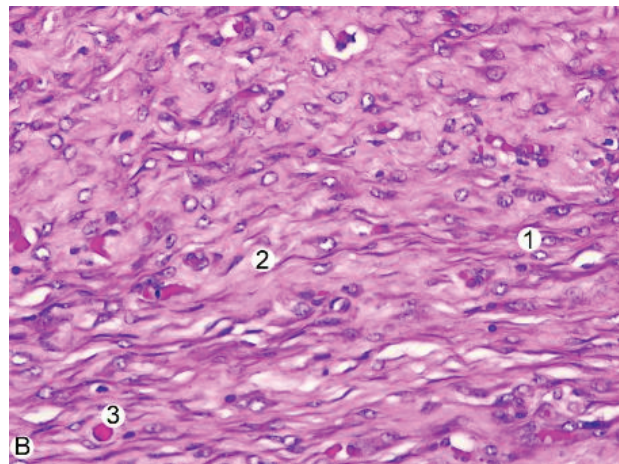
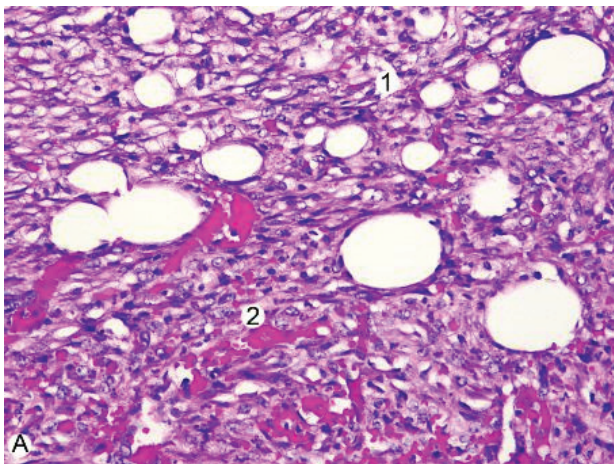


Fig. 3. Granulation tissue at the affected area in 14 days:
A – after burn injury: 1 – granulations, 2 – haemorrhages. (H&E x200).
B – with xenograft: 1 – fibroblasts, 2 – collagen fibres. (H&E x200)

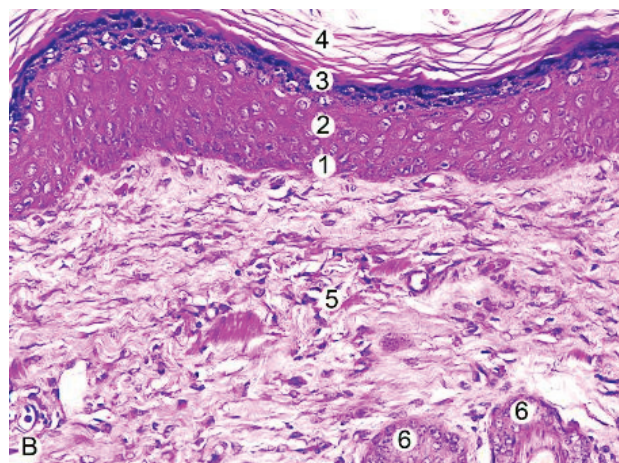
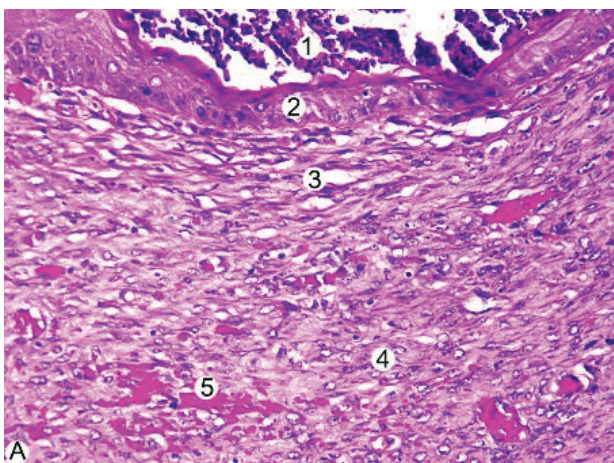


Fig. 4. State of the skin of the experimental animals microscopically:
A – after burn injury: 1 – necrotizing neutrophilic masses, 2 – epithelium, 3 – granulation tissue, 4 – fibroblasts, 5 – haemorrhages. (H&E x200).
B – with xenograft: 1 – basal layer of epidermis, 2 – spinous layer, 3 – granular layer, 4 – stratum corneum, 5 – dermis, 6 – hair follicles. (H&E x200)

At the stage of late toxemia in the animals with burn injury without correction, significant areas of seropurulent secretions in the area of lesion as well as a severe eschar, which was indirectly exfoliated from the adjacent tissues, were observed macroscopically. The ingrowth of epidermal wedge from the marginal areas of the wound under the eschar was evidenced histologically (Fig. 2A). Granulation tissue consisted of numerous thin collagen fibrils, capillaries and cells, among which leukocytes predominated; there were minor hemorrhages (Fig. 3A).

On the 14th day of the experiment in cases of application of xenograft saturated with silver nanocrystals on the affected area no purulonecrotic masses were observed. Epithelial regenerate above the area of lesion was revealed microscopically; the source of its formation was thickened, new keratinocytes rich, perifocal areas of the epidermis and skin appendages, in particular, epithelial cells of hair follicles (Fig.2B). Under the newly formed epithelium there was a fresh fibroblastic cells rich granulation tissue, well-defined fibrous structures, equally set components of the hemomicrocirculatory flow (Fig. 3B).

At the stage of septicotoxemia in the animals of the 1st experi-

mental group, exfoliation of the eschar was visually evidenced. Necrotic masses, purulent secretions, haemorrhages, areas of epithelialization were present on the surface of the damaged skin. Histologically, the new epithelium was thin and consisted of an average of three layers of epidermal cells with no clear differentiation. Among the keratinocytes of the basal layer there was a large number of cells with pyknotic, intensely basophilic nuclei. A granulation tissue with a predominance of fibroblastic cells and numerous haemorrhages was present under the epithelium (Fig. 4A).

Macroscopic observations showed that on the 21st day of the experiment in cases of application of a corrective factor, the wound surface was completely covered with fresh skin. A well-formed epidermis with a clear differentiation into layers: malpighian, spinous, granular, stratum corneum, was observed microscopically. Formation of the papillae with new capillaries embedded into the epithelium was evidenced in the fresh connective tissue. There were collagen as well as elastic fibres among the fibrous structures of the intercellular substance of the connective tissue (Fig. 4B).

Conclusions. Thus, it has been found out histologically that application of xenograft saturated with silver nanocrystals after early necrectomy of burn-damaged areas of the skin at an early stage improves formation of granulation tissue. At the late stages of experimental thermal injuries, they accelerate epithelialization, connective tissue formation and positively effect on the course of the experimental burn wound process.

REFERENCES

1. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns*. 2007 Mar;33(2):139-48.
2. Balashanmugam Pannervelam, Mukesh Kumar Dharmalingam Jothinathan, Murugan Rajenderan, Palani Perumal, Kalaichelvan Pudupalayam Thangavelu, Hyung Joo Kim, Vijay Singh, Senthil Kumaran Rangarajulu An in vitro study on the burn wound healing activity of cotton fabrics incorporated with phytosynthesized silver nanoparticles in male Wistar albino rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;100:187-196.
3. Bihuniak T.V., Tsybaliuk A.V., Savchyn V.S. Fluorescence polarization as a criterion of technological control of xenograft manufacturing. *Zdobutky klinichnoii ta eksperymentalnoii medytsyny*. – 2012. – Vol. 2(17). – P. 16-8.
4. Diskovskyy I.S. Morphofunctional characteristics of the skin in norm and under the influence of exopathogenic and endopathogenic factors. *Eksperymentalna i klinichna fiziologhiia i biokhimiia*. – 2014. – Vol. 1. P. 58-66.
5. Fedoniuk LY, Kulyanda IS, Dovgalyuk AI, Lomakina YV, Kramar SB, Kulianda OO, et al. Morphological Characteristics of Acellular Dermal Matrix Manufacturing. *Wiad Lek* 2021;74(3 cz 1):418-422.
6. Horalskyi L.P., Khomych V.T., Kononskyi O.I. Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in norm and pathology. – Zhytomyr: Polissia. – 2015. – 286 p.
7. Huda N.V., Tsybaliuk A.V. Content of amino acids and micronutrients in cryolyophilized xenoskin as an indicator of their biological activity. *Medychna khimiia*. – 2012. Vol. 14(1). – P. 70-2.
8. Hwee J, Song C, Tan KC, et al. The trends of burns epidemiology in a tropical regional burns centre. *Burns* 2016; 42:682.
9. Klishch I.M., Tsybalyuk A.B. The state of endogenous intoxication and indicators of nonspecific immune protection of the organism in cases of application of crushed substrate of lyophilized xenograft for coverage of infected burn injuries of 3-4 degrees under the experiment. *Medychna khimiia*. – 2013. Vol. 15(1). – P. 53-7.
10. Microscopic technique: guidelines / edited by D.S. Sarkisov and Yu.L. Perov. Moscow: Medicina, 1996. – 544 p.
11. Ornelas-Flores MC, García-López J, Melgarejo-Ramírez Y, Sánchez-Sánchez R, Leyva-Gómez G, Zacauala-Juárez N, González-Mendoza O, Manzo-Castrejón HA, Ferreira-Aparicio FE, Márquez-Gutiérrez E, Martínez-Pardo ME, Velasquillo-Martínez MC, Ibarra-Ponce de León JC, Brena-Molina AM. Implantation of a heterologous dermo-epidermal skin substitute in a patient with deep dermal burn that enhances biomechanical and functional recovery: Case report. *Burns Open*. 2018; 2(3):144-153.
12. Pavliuk B, Stechyshyn I, Kramar S, Chubka M, Hroshovyi T. Therapeutic efficacy of the developed gel “Xeliogel” on a burn wound model in rats. *Pol Merkuriusz Lek* 2020;48(287):331-334.
13. Peck M.D., Toppi J.T. (2020) Epidemiology and Prevention of Burns Throughout the World. In: Jeschke M., Kamolz LP, Sjöberg F., Wolf S. (eds) *Handbook of Burns Volume 1*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-18940-2_2
14. Rowan M. P., Cancio L. C., Elster E. A. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care*. 2015;19:243.
15. Shpichka A, Butnaru D, Bezrukov EA, et al. Skin tissue regeneration for burn injury. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):94. Published 2019 Mar 15. doi:10.1186/s13287-019-1203-3
16. Tiwari VK. Burn wound: How it differs from other wounds? *Indian J. Plast. Surg*. 2012;45(2):364-73.
17. Vinnik U.S., Salmina A.B., Drobushevskaya A.I., [et al.]. Cell technologists and tissue engineering in the treatment of long-term non-healing wounds. *Vestnik eksperimentalnoi i klinicheskoi hirurgii*. – 2011. – Vol. 4(2). – P. 392-397.
18. Vons B.V., Chubka M.B., Hroshovyi T.A. Problems in burn injuries treatment and characteristics of drugs for local treatment of burns. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoii i medychnoii nauky i praktyky*. – 2018. – Vol. 11(1). – P. 119-125.
19. Wasef, L.G., Shaheen, H.M., El-Sayed, Y.S. et al. Effects of Silver Nanoparticles on Burn Wound Healing in a Mouse Model. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193:456-465.

SUMMARY

EFFECT OF XENOGRAFTS SATURATED WITH SILVERNANOCRYSTALS ON HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE SKIN IN THE DYNAMICS OF EXPERIMENTAL THERMAL INJURY

Tuziuk N., Kramar S., Nebesna Z., Zaporozhan S.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The aim of this study was to establish histological state of the components of the affected area of skin in cases of application of xenograft saturated with silver nanocrystals in the dynamics after experimental thermal injury.

The study was performed on 54 adult guinea pigs following the rules of bioethics. Experimental animals were divided into two groups: the 1st – animals with severe thermal injury (27); the 2nd – animals with burn injury (27), in which the wounds were covered with xenograft after early necrectomy of the damaged tissues. To investigate the microscopic changes in the skin the animals were removed from the experiment on the 7th, 14th, and 21st days of the experiment. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin.

Application of xenograft saturated with silver nanocrystals for 7 days contributes to formation of granulation tissue, activation of regenerative mechanisms in the marginal areas of the wound. On the 14th day of the experiment, an epidermal regenerate was evidenced at the wound, its formation source was the perifocal areas of the epidermis and skin appendages, and below it – fibroblastic cells rich granulation tissue, well-defined fibrous structures, equally set components of the hemomicrocirculatory flow. On the 21st day, a well-formed epidermis with a clear differentiation of cells into layers was observed. In the fresh connective tissue, formation of papillae with new capillaries embedded in the epithelium was evidenced. There were collagen as well as elastic fibres among the fibrous structures of the intercellular substance of the connective tissue. In all stages of the experiment

with application of xenograft saturated with silver nanocrystals no purulonecrotic masses were observed in the affected area.

Thus, histologically it has been found out that application of xenograft saturated with silver nanocrystals after early necrectomy of burn-damaged areas of the skin at an early stage improves formation of granulation tissue. In the late post-experimental thermal injuries, their usage accelerates epithelialization, connective tissue formation and has positive effect on the course of the experimental burn wound process.

Key words: histological changes, skin, thermal injury, xenograft, silver nanocrystals.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТ КСЕНОИМПЛАНТОВ, НАСЫЩЕННЫХ НАНОКРИСТАЛЛАМИ СЕРЕБРА, НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОВРЕЖДЕННЫХ УЧАСТКОВ КОЖИ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

Тузук Н.В., Крамар С.Б., Небесная З.М., Запорожан С.И.

Тернопольский национальный медицинский университет им. И. Горбачевского, Украина

Целью исследования явилось определение гистологического состояния компонентов пораженного участка кожи при применении ксеноимплантов, насыщенных нанокристаллами серебра, в динамике после экспериментальной термической травмы. Исследование выполнено на 54 половозрелых морских свинках с соблюдением правил биотики. Подопытные животные были разделены на две группы: первая – животные с тяжелой термической травмой (n=27), вторая – животные с ожоговой травмой, которым после ранней некрэктомии поврежденных тканей, раны покрывали ксеноимплантами (n=27). Для исследования особенностей микроскопических изменений кожи, животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Применение ксеноимплантов, насыщенных нанокристаллами серебра, на 7 сутки способствует формированию грануляционной ткани, активации регенераторных механизмов в маргинальных зонах раны. На 14 сутки исследования в условиях коррекции над раной присутствует эпидермальный регенерат, источником образования которого являются перифокальные участки эпидермиса и придатков кожи, а под ним – грануляционная ткань, богатая клетками фибробластического ряда, хорошо выражены волокнистые структуры, равномерно размещены компоненты гемомикроциркуляторного русла. На 21 сутки отмечено наличие хорошо сформированного эпидермиса с четкой дифференциацией клеток по слоям. В молодой соединительной ткани наблюдается формирование сосочков с молодыми капиллярами, которые впиваются в эпителий. Среди волокнистых структур межклеточного вещества соединительной ткани присутствуют не только коллагеновые, но и эластичные волокна. Во все сроки исследования в условиях применения ксеноимплантов, насыщенных нанокристаллами серебра, в области поражения гнойно-некротические выделения не наблюдались.

Гистологически установлено, что применение ксеноимплантов, насыщенных нанокристаллами серебра, после

ранней некрэктомии поврежденных ожогом участков кожи, уже в ранние сроки улучшает формирование грануляционной ткани. В поздние сроки после экспериментальной термической травмы их применение способствует ускорению эпителизации, формированию соединительной ткани и положительно влияет на течение экспериментального ожогового раневого процесса.

რეზიუმე

ვერცხლის ნანოკრისტალებით გაჯერებული ქსენოიმპლანტების ეფექტი კანის დაზიანებული უბნების ჰისტოლოგიურ მდგომარეობაზე ექსპერიმენტული თერმული ტრავმის დინამიკაში

ნ.ტუზიუკი, ს.კრამარი, ზ.ნებესნა, ს.ზაპოროჟანი

ტერნოპოლის ი.გორბაჩევსკის სახ. ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტერნოპოლი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კანის დაზიანებული უბნების ჰისტოლოგიური მდგომარეობის შეფასება ვერცხლის ნანოკრისტალებით გაჯერებული ქსენოიმპლანტების გამოყენებისას დინამიკაში ექსპერიმენტული თერმული ტრავმის შემდეგ. კვლევა ჩატარდა 54 ზრდასრულ ზღვის გოჭზე, ბიოეთიკის წესების დაცვით. ცხოველები დაიყო ორ ჯგუფად: I – ცხოველები მძიმე თერმული ტრავმით (n=27), II – ცხოველები დამწვრობითი ტრავმით, რომელთაც დაზიანებული ქსოვილების ადრეული ნეკრექტომიის შემდეგ ხდებოდა ჭრილობის დაფარა ქსენოიმპლანტებით (n=27). კანის ცვლილებების მიკროსკოპიული თავისებურებების კვლევისათვის ცხოველები ექსპერიმენტიდან გამოჰყავდათ მე-7, მე-14 და 21-ე დღეს. ჰისტოლოგიური ანათომები იღებებოდა ჰემატოქსილინით და ეოზინით.

ვერცხლის ნანოკრისტალებით გაჯერებული ქსენოიმპლანტების გამოყენება მე-7 დღეს ხელს უწყობს გრანულაციური ქსოვილის ფორმირებას და რეგენერაციული მექანიზმების აქტივაციას ჭრილობის მარგინალურ ზონებში. კვლევის მე-14 დღეს ჭრილობაზე ვითარდება ეპიდერმული რეგენერატი, რომლის წარმოქმნის წყაროს წარმოადგენს ეპიდერმის და კანის დანაშაულების პერიფოკალური უბნები, მის ქვეშ კი – გრანულაციური ქსოვილი, მდიდარი ფიბრობლასტური რიგის უჯრედებით, კარგად გამოხატული ბოჭკოვანი სტრუქტურებით, ჰემომიკროცირკულაციური კალაპოტის თანაბრად განაწილებული კომპონენტებით. 21-ე დღეს აღინიშნება კარგად ფორმირებული ეპიდერმისის არსებობა, უჯრედების მკაფიოდ გამოხატული დიფერენციაციით. ახლგაზრდა შემავრთებელ ქსოვილში აღინიშნება დვრილების ფორმირება ახალი კაპილარებით, რომელთა ჩაზრდა ხდება ეპითელიუმში. შემავრთებელი ქსოვილის უჯრედშორისი ნივთიერების ბოჭკოვან სტრუქტურათა შორის არსებობს არამარტო კოლაგენური, არამედ ელასტიკური ბოჭკოებიც. კვლევის ყველა ეტაპზე ვერცხლის ნანოკრისტალებით გაჯერებული ქსენოიმპლანტების გამოყენების პირობებში დაზიანების მიდამოში ჩირქოვან-ნეკროზული გამონადენი არ აღინიშნება.

ჰისტოლოგიურად დადგენილია, რომ ვერცხლის ნანოკრისტალებით გაჯერებული ქსენოიმპლანტების გამოყენება კანის დამწვრობით დაზიანებული უბნების ადრეული ნეკრექტომიის შემდეგ უკვე ადრეულ

ვადახე აუმჯობესებს გრანულაციური ქსოვილის ფორმირებას. ექსპერიმენტული თერაპიული ტრავმის შემდეგ გვიან ვადახე მათი გამოყენება ხელს უწყობს

ეპითელიზაციის დაჩქარებას, შემავრთებელი ქსოვილის ფორმირებას და დადებითად მოქმედებს ექსპერიმენტული დამწვრობითი პროცესის მიმდინარეობაზე.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ LIQBERRY® ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

¹Осипенко С.Б., ²Хромагина Л.Н., ²Ходаков И.В., ²Макаренко О.А.

¹Научно-производственное частное предприятие «Институт «Текмаш», Херсон, Украина;

²Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина

Неуклонный рост больных сахарным диабетом, особенно 2 типа (СД 2), а также развитие тяжелых осложнений этой патологии со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, глаз, почек, риск развития злокачественных новообразований [1-3] диктует необходимость поиска и разработки безопасных методов как профилактики и лечения СД2, так и его осложнений.

Особый интерес вызывают исследования биологических эффектов ягод черники (*Vaccinium myrtillus* L.) при сахарном диабете, особенно применение продуктов переработки ягод с повышенной доступностью биологически активных веществ. Высокое содержание биологически активных полифенолов, в первую очередь антоцианов, обуславливает антиоксидантные, антимикробные, противовоспалительные, противовирусные, вазопротекторные эффекты, в том числе способность ингибировать рост опухолей [4].

Одним из таких продуктов является паста черники длительного хранения компании Liqberry®, изготавливаемая при помощи запатентованного технологического модуля с использованием гидротермодинамической технологии (НТД-технология) переработки ягодной массы, что обеспечивает полное извлечение ценных веществ из мякоти, кожуры и косточек и увеличивает доступность биологически активных веществ: полифенолов, в том числе антоцианов, жирных кислот, в первую очередь косточковой α -линоленовой ω -3 жирной кислоты, витаминов, протеина, пектина и др. до 15-20% [5]. Сырьё для пасты используется из экологически чистых районов Волыни с обязательным контролем уровня радионуклидов и солей тяжелых металлов. По усвояемости веществ черничная паста Liqberry® относится к разряду функциональных, т.е. является 100%-ным натуральным продуктом, содержащим необходимые минералы, витамины, жиры, белки, углеводы без добавки сахара, консервантов, усилителей вкуса и красителей, [6].

Исследования свойств пасты показали её способность изменять метаболический профиль при экспериментальном токсическом гепатите, кишечном дисбиозе, усиливать иммунную адаптацию при хронических и сезонных аллергических ринитах, а также при СД 2 у животных и у людей [7, 8, 9]. Приём большими пасты черники Liqberry® привел к уменьшению массы тела, снижению уровня холестерина липопротеинов

низкой плотности, инсулина в крови и индекса инсулинорезистентности за счёт повышения чувствительности тканей организма к инсулину [9]. Данные эффекты объясняются действием полифенольных веществ пасты (в основном флавоноидов антоцианового комплекса) на антиоксидантную систему, регуляцию углеводного и липидного обмена, уменьшение выработки провоспалительных цитокинов [10, 11].

Установленная эффективность пасты Liqberry® проявилась в дозах 0,5-1 г/кг веса человека. Возможно, что увеличенные дозы пасты могут привести к негативным последствиям из-за высоких доз поступления простых углеводов, которые не будут компенсированы антиоксидантным эффектом полифенолов ягоды. Это и определяет актуальность исследования, в котором доза черничной пасты, применяемая ранее, увеличена в 2 раза – до 2,5 г/кг.

Отсюда цель данной работы – экспериментальное исследование противовоспалительных свойств высоких доз пасты черники Liqberry® на модели сахарного диабета 2 типа у лабораторных крыс.

Материал и методы. Эффективность пасты черники Liqberry® исследовали на модели сахарного диабета 2 типа (СД 2) у 30 самок крыс линии Вистар стадного разведения (6-8 месяцев, средней массой 204 г). Крысы были распределены на четыре группы: 1 – интактная (n= 6); 2 Модель СД 2 (n= 8); 3 – СД 2 + паста черники 8 г/кг (n= 8); 4 – СД 2 + паста черники 20 г/кг (n=8).

Патологию СД 2 у крыс 2, 3 и 4 групп воспроизводили путем подкожного введения протамин сульфата (производства ПрАт «Индар», г. Киев, Украина 10 мл, 1000 МО/мл) [12]. Протамин сульфат вводили дважды в сутки подкожно в дозе 1мг/кг на протяжении 15 дней. Пасту черники крысы 3 и 4 групп получали утром натощак ежедневно через неделю после моделирования СД 2. Для человека доза 8 г/кг соответствует примерно 70-80 г/сутки и 20 г/кг – 200-250 г/сутки.

Крыс умерщвляли на 16-й день эксперимента под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца после забора крови из хвостовой вены. Собирали кровь для получения сыворотки путем центрифугирования. В периферической крови определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу (содержание палочкоядерных и сегментоядерных

нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов) [13]. В сыворотке крови проводили анализ на содержание глюкозы [13] и активность эластазы [14].

Результаты и обсуждение. Результаты определения концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс, которым моделировали СД 2, и вводили пасту черники в двух дозах, представлены в таблице 1. Моделирование СД 2 у крыс при помощи протамин сульфата в течение двух недель приводит к достоверному повышению уровня глюкозы в крови животных ($p < 0,001$). Применение пасты черники в условиях сформированного СД 2 эффективно снижало гипергликемию: доза пасты 8 г/кг уменьшила уровень глюкозы в крови на 15,9% ($0,05 < p < 0,1$; $p_1 < 0,002$), а паста черники в дозе 20 г/кг – на 21,2% ($p > 0,5$, $p_1 < 0,001$). При этом важно отметить, что крысам после введения высокой дозы пасты содержание глюкозы в крови достоверно не отличимо от соответствующего показателя у интактных животных (таблица 1).

Поскольку эластаза в сыворотке крови имеет нейтрофильное происхождение, активность этого фермента принято считать маркером воспаления. Как видно на табл. 1, у крыс 2-ой группы с СД 2 без лечения этот показатель имел тенденцию к повышению ($0,05 < p < 0,1$), что указывает на развитие процессов воспаления при СД 2. Введение 8 г пасты/кг существенно не повлияло на активность сывороточной эластазы, при этом более высокая доза пасты 20 г/кг привела к нормализации этого показателя ($p > 0,7$, табл. 1).

Полученные данные подтверждают ранее полученные результаты о выраженной гипогликемической эффективности пасты черники [5] с преимуществом высокой дозы пасты (20 г/кг).

Поскольку сахарный диабет индуцирует явления иммунодефицита и воспаления, целесообразно было исследовать состояние основных гематологических показателей крови наблюдаемых животных. В таблице 2 приведены результаты определения содержания лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина. Как видно из данных табл. 2, содержание гемоглобина и эритроцитов в крови крыс с СД 2, а также после введения им пасты в двух дозах не претерпели существенных изменений ($p > 0,2 - 0,7$, $p_1 > 0,1 - 0,7$).

Моделирование СД 2 способствовало тенденции к уменьшению общего количества лейкоцитов ($0,05 < p < 0,1$), что можно рассматривать, как снижение иммунологической реактивности организма животных в условиях развития патологии. Введение черничной пасты на фоне СД 2 привело к повышению общего числа лейкоцитов крови, которое было повышено даже по отношению к уровню в интактном контроле: после введения 8 г/кг на 13,3% ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,001$), а после введения 20 г/кг – на 27,1% ($p < 0,002$ и $p_1 < 0,001$, табл. 2). Возможно, повышение общего содержания лейкоцитов под действием высоких доз пасты на фоне развития СД 2 можно объяснить иммуностимулирующими свойствами черники.

Таблица 1. Влияние разных доз пасты черники на содержание глюкозы и активность эластазы в крови крыс с СД 2

Группа	Концентрация глюкозы, ммоль/л	Активность эластазы, мк-кат/л
Норма (интактные)	4,68 ± 0,16	153,47 ± 9,76
Сахарный диабет 2 типа (СД 2)	6,09 ± 0,22 $p < 0,001$	181,66 ± 11,25 $0,05 < p < 0,1$
СД 2 + паста черники 8 г/кг	5,12 ± 0,14 $0,05 < p < 0,1$ $p_1 < 0,002$	181,83 ± 10,26 $0,05 < p < 0,1$ $p_1 > 0,8$
СД 2 + паста черники 20 г/кг	4,80 ± 0,12 $p > 0,5$ $p_1 < 0,001$	160,17 ± 9,50 $p > 0,7$ $p_1 > 0,2$

примечания: p – показатель достоверности различий с интактной группой,
 p_1 – показатель достоверности различий с группой СД 2

Таблица 2. Влияние пасты черники Liqberry® на содержание гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов в крови крыс с СД 2

Группа	Лейкоциты, Г/л	Эритроциты, Г/л	Гемоглобин, Г/л
Норма (интактные)	11,99 ± 0,62	7,8 ± 0,45	150,0 ± 6,8
Сахарный диабет 2 типа (СД2)	10,25 ± 0,58 $0,05 < p < 0,1$	7,93 ± 0,63 $p > 0,7$	142,1 ± 7,2 $p > 0,4$
СД 2 + паста черники 8 г/кг	13,58 ± 0,56 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	8,16 ± 0,52 $p > 0,6$ $p_1 > 0,7$	155,3 ± 9,8 $p > 0,7$ $p_1 > 0,3$
СД 2 + паста черники 20 г/кг	15,24 ± 0,68 $p < 0,002$ $p_1 < 0,001$	8,66 ± 0,43 $p > 0,2$ $p_1 > 0,4$	167,6 ± 11,6 $p > 0,2$ $p_1 > 0,1$

примечания: p – показатель достоверности различий с интактной группой,
 p_1 – показатель достоверности различий с группой СД 2

Таблица 3. Влияние пасты черники *Liqberry*[®] на лейкоцитарную формулу крови у крыс с СД 2.

Группа	Нейтрофилы,%		Моноциты,%	Лимфоциты,%	Эозинофилы,%
	Палочко-ядерные	Сегментоядерные			
Норма (интактные)	2,0 ± 0,01	18,0 ± 1,0	8,4 ± 0,22	70,0 ± 2,34	1,6 ± 0,09
Сахарный диабет 2 типа (СД 2)	4,0 ± 0,02 p < 0,001	25,3 ± 1,45 p < 0,001	7,0 ± 0,26 p < 0,001	62,1 ± 2,10 p < 0,02	1,6 ± 0,08 p > 0,8
СД 2 + паста черники 8 г/кг	2,6 ± 0,01 p < 0,001 p ₁ < 0,001	24,4 ± 1,65 p < 0,002 p ₁ > 0,7	8,6 ± 0,21 p > 0,4 p ₁ < 0,001	63,0 ± 1,86 p < 0,01 p ₁ > 0,5	1,4 ± 0,11 p > 0,2 p ₁ > 0,2
СД 2 + паста черники 20 г/кг	2,3 ± 0,03 p > 0,25 p ₁ < 0,001	21,0 ± 1,12 p > 0,1 p ₁ < 0,02	9,1 ± 0,32 p > 0,1 p ₁ < 0,001	64,2 ± 1,90 p > 0,1 p ₁ > 0,5	1,3 ± 0,10 p < 0,05 p ₁ < 0,05

примечания: p – показатель достоверности различий с интактной группой,
p₁ – показатель достоверности различий с группой СД 2

Изменение общего количества лейкоцитов требует определения лейкоцитарной формулы для более детального анализа иммунологической реакции у экспериментальных животных при моделировании СД 2 и под влиянием разных дозировок пасты черники. Результаты этого анализа представлены в таблице 3.

Анализ лейкоцитарной формулы показал, что воспроизведение СД 2 привело к повышению палочкоядерных нейтрофилов в 2 раза (p < 0,001), а количество сегментоядерных увеличилось на 40,6% (p < 0,001). Такое повышение количества нейтрофилов зарегистрировано на фоне снижения общего содержания лейкоцитов и свидетельствует о развитии воспаления в организме крыс 2-ой группы, которой моделировали СД 2 (табл. 3).

Применении пасты черники в дозе 8 г/кг не изменило уровень сегментоядерных нейтрофилов крови (p₁ > 0,7) и достоверно (на 35,0%) снизило количество палочкоядерных (p < 0,001 и p₁ < 0,001, табл. 3), что говорит о противовоспалительных свойствах черничной пасты. Более высокая доза пасты 20 г/кг практически полностью нормализовала количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов в крови крыс 4-ой группы (p > 0,25 и p > 0,1, соответственно). Полученные данные говорят о том, что доза пасты 20 г/кг оказывает более выраженное противовоспалительное действие и может полностью нивелировать процессы воспаления, индуцированные развитием СД 2.

При СД 2 на фоне увеличения нейтрофилов отмечено снижение количества моноцитов – на 16,7% (p < 0,001) и лимфоцитов – на 11,3% (p < 0,02). Уменьшение этих компонентов лейкоцитов подтверждает снижение иммунологической реактивности у животных с СД 2, поскольку моноциты являются основным фагоцитирующим фактором бактерий, фрагментов клетки, чужеродных белков и комплекса «антиген-антитело», а лимфоциты участвуют в формировании клеточного иммунитета. Поэтому уменьшения числа лимфоцитов и моноцитов ведет к снижению иммунного ответа.

Введение пасты в дозе 8 г/кг нормализует количество моноцитов (p > 0,4 и p₁ < 0,001) и не влияет на содержание лимфоцитов (p < 0,01 и p₁ > 0,5). Доза 20 г/кг способствует большему увеличению количества моноцитов и не влияет на уровень лимфоцитов (табл. 3). Полученные результаты подтверждают данные о стимуляции пастой черники специфического и неспецифического иммунитета [8].

Количество эозинофилов в крови крыс при развитии СД 2 и после применения пасты черники в дозе 8 г/кг не пре-

терпевает значительных изменений, а, значит, и не вызывает аллергическую реакцию. Отмечено снижение эозинофилов на 18,8% в крови крыс 4-ой группы, которая получала черничную пасту в дозе 20 г/кг на фоне СД 2 (p < 0,05 и p₁ < 0,05, табл. 3). Но понятие о снижении количества эозинофилов относительное, так как они могут отсутствовать в норме у здоровых животных.

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно заключить о выраженной способности пасты черники тормозить развитие воспаления и одновременно предотвращать снижение иммунологической реактивности, которое индуцируется моделированием СД2. Определенным преимуществом тормозить воспалительные процессы обладает высокая доза черничной пасты (20 г/кг) *Liqberry*[®], что для человека соответствует 200 г в сутки.

Выводы. 1. Моделирование сахарного диабета 2 типа у лабораторных крыс при помощи протамин сульфата повышает в сыворотке крови уровень глюкозы на 30, 1% и активность нейтрофильной эластазы на 18, 4%.

2. На фоне снижения общего количества лейкоцитов на 14,5% у крыс с сахарным диабетом отмечено увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов в 2 раза и сегментоядерных на 40,6%, а также снижение количества моноцитов на 16,7% и лимфоцитов – на 11,3%.

3. Введение пасты черники *Liqberry*[®] крысам в дозе 8 г/кг нормализует уровень глюкозы, общее количество лейкоцитов и отдельных компонентов лейкоцитарной формулы крови, но не влияет на повышенную активность эластазы.

4. Применение 20 г/кг пасты черники *Liqberry*[®] способствует нормализации всех исследованных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалевська І.В., Рубан О.А., Євтушенко О.М. Дослідження асортименту препаратів для лікування цукрового діабету II типу на фармацевтичному ринку України // Фармацевтичний журнал, 2019;2:13-23.
2. Тарасенко Н.А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика // Современные проблемы науки и образования. 2017;6:17-20.
3. Чернявська І.В., Скрипник Н.В., Боцюрко В.І., Дідушко О.М. Цукровий діабет – епідемія ХХІ століття (Огляд літератури) // Art of medicine. 2017;3:95-98.
4. Su Z. Anthocyanins and flavonoids of *Vaccinium* L. // Pharmaceutical Crops. 2012;3:7-37.

5. Осипенко С.Б. Патент на винахід UA 110064 С2 Спосіб і пристрій для отримання функціонального продукту із ягід у вигляді пасти з подрібненим насінням та оболонками і продукт, одержаний таким способом. – № заяв. а201401629. Дата чин. права 10.11.2015. Бюл. № 21 10.11.2015.
6. Кравчун О.Н., Дорош О.Г., Дунаєва І.П., Земляніцина О.В., Черняєва А.О., Місюра К.В., Тітова Ю.О. Функціональний продукт чорнична паста в комплексному лікуванні ожиріння та порушень вуглеводного обміну // Проблеми ендокринної патології. 2017;4:78-85.
7. Левицкий А.П., Осипенко С.Б., Цисельский Ю.В., Демьяненко С.А., Макаренко О.А., Селиванская И.А. Гепатопротекторные свойства пасты из плодов черники при экспериментальном токсическом гепатите и кишечном дисбиозе // Фитотерапия. Часопис. 2009;3: 26-30.
8. Кузнецова Л.В. Комплексное лечение сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита и хронического обструктивного заболевания легких // Иммунология та алергологія: наука і практика. 2019;1:54-62.
9. Романенко М.С., Гавалко Ю.В., Синюк Л.Л., Шаповал І.М., Коруля І.А. Вплив продукту з чорниці на метаболічний профіль у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Ендокринологія. 2018;23(3):219-225.
10. Li D., Zheng Y., Liu Y., Sun R., Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity and prevents insulin resistance in diabetic patients // J. Nutr. 2015;145(11):742-748.
11. Takikawa M., Inoue S., Horio F., Tsula T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extracts ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice // J. Nutr. 2010;140:527-533.
12. Ульянов А.М., Тарасов Ю.А. Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина // Вопр. мед. химии. 2000;46(2):149-154.
13. Марина А.С., Наточин Ю.В. Анализ крови и мочи в клинической диагностике. Справочник педиатра. – С.-Пт.: Спецлит, 2016:159 с.
14. Левицкий А.П., Макаренко О.А., Демьяненко С.А. Методы экспериментальной стоматологии: учебно-методическое пособие.– Симферополь: Тарпан, 2018:78 с.

SUMMARY

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF BLUEBERRY PASTE LIQBERRY® IN EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES

¹Osipenko S., ²Khromagina L., ³Khodakov I., ²Makarenko O.

¹Research and Production Private Enterprise «Institute «Tekmash», Kherson, Ukraine; ²State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine», Odessa, Ukraine

Due to the steady increase in the number of patients with diabetes mellitus, as well as the development of severe complications of this pathology, the search and development of safe methods of treatment and prevention of the disease is relevant. In this direction, it seems appropriate to study the therapeutic and prophylactic properties of blueberry paste made using a unique THD-technology of the company Liqberry®.

The purpose – experimental study of the anti-inflammatory

properties of high-dose blueberry paste Liqberry® in a model of type 2 diabetes mellitus in laboratory Wistar rats.

The experiment was conducted on 30 female Wistar rats in a model of type 2 diabetes mellitus (DM 2), which was induced by subcutaneous administration of protamine sulfate twice daily 1mg/kg for 15 days. Rats were divided into four groups: 1, intact (n=6); 2, model DM 2 (n=8); 3, DM 2 + 8 g/kg paste (n=8); and 4, DM 2 + 20 g/kg paste (n=8). The rats received Liqberry® blueberry paste daily in the morning one week after the start of the DM 2 simulation. The rats were killed on day 16 under thiopental anesthesia (20 mg/kg). Hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, and leukocyte counts were determined in peripheral blood, and glucose levels and elastase activity were determined in serum.

Simulation of DM 2 caused an increase in the blood glucose level and elastase activity, as well as in the level of stabular and segmented neutrophils by 40.6% against the background of a 14.5% decrease in the leucocyte count, 16.7% decrease in the monocyte count and 11.3% decrease in lymphocyte count, which indicates development of inflammation and decreased immunological reactivity in animals with DM 2. Administration of blueberry paste to rats with DM 2 effectively reduced blood glucose levels: a dose of 8 g/kg - by 15.9%, and a dose of 20 g/kg - by 21.2%. Also the 20 g/kg dose of the paste resulted in normalization of serum elastase activity and neutrophil counts in the blood of rats with DM 2. Blueberry paste in two doses increased the number of monocytes to normal levels and had no effect on the number of lymphocytes in the blood of animals with DM 2.

The results of the study indicate a pronounced ability of bilberry paste to reduce glucose levels, inhibit the development of inflammation and prevent a decrease in immunological reactivity induced by the modeling of DM 2. The high dose of blueberry paste (20 g/kg) Liqberry® had a definite advantage.

Keywords: blueberry paste, experimental type 2 diabetes mellitus, anti-inflammatory effects, Wistar rats.

РЕЗЮМЕ

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАСТЫ ЧЕРНИКИ LIQBERRY® ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2

¹Осипенко С.Б., ²Хромагина Л.Н., ³Ходаков И.В., ²Макаренко О.А.

¹Научно-производственное частное предприятие «Институт «Текмаш», Херсон, Украина; ²Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины», Одесса, Украина

Цель исследования – экспериментальное изучение противовоспалительных свойств высоких доз пасты черники Liqberry® на модели сахарного диабета типа 2.

Подкожным введением протамин сульфата дважды в сутки в дозе 1 мг/кг в течение 15 дней у 30 самок крыс линии Вистар смоделирован сахарный диабет типа 2 (СД 2). Крысы разделены на четыре группы: I – интактная (n=6); II – модель СД 2 (n=8); III – СД 2 + паста 8 г/кг (n=8); IV – СД 2 + паста 20 г/кг (n=8). Пасту черники Liqberry® крысы получали ежедневно утром спустя неделю после начала

моделирования СД 2. Крыс умерщвляли на 16 день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг). В периферической крови определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, в сыворотке крови – уровень глюкозы и активность эластазы.

Моделирование СД 2 вызвало в крови крыс повышение уровня глюкозы и активности эластазы, а также палочко-ядерных и сегментоядерных нейтрофилов на 40,6% на фоне снижения общего числа лейкоцитов на 14,5%, количества моноцитов - на 16,7% и лимфоцитов – на 11,3%, что свидетельствует о развитии воспаления и снижении иммунологической реактивности у животных при СД 2. Введение пасты черники крысам с СД 2 эффективно снижает уровень глюкозы в крови: доза 8 г/кг – на 15,9%, доза 20 г/кг – на 21,2%. Также доза пасты 20 г/кг привела к нормализации активности сывороточной эластазы и числа нейтрофилов в крови крыс с СД 2. Паста черники в двух дозах повышала число моноцитов до нормального уровня и не влияла на количество лимфоцитов в крови животных с СД 2.

Результаты исследования свидетельствуют о выраженной способности пасты черники снижать уровень глюкозы, тормозить развитие воспаления и предотвращать снижение иммунологической реактивности, индуцированные моделированием СД 2. Определенным преимуществом обладает высокая доза (20 г/кг) черничной пасты Liqberry®.

რეზიუმე

მოცვის პასტის LIQBERRY® ანთების საწინააღმდეგო ეფექტი ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს

¹ს.ოსიპენკო, ²ლ.ხრომაგინა, ²ი.ხოდაკოვი, ²ო.მაკარენკო

¹ინსტიტუტი “ტეკმაში”, ხერსონი; ²უკრაინის მედიცინის მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის სტომატოლოგიისა და ება-სახის ქირურგიის ინსტიტუტი, ოდესა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენს მოცვის პასტის Liqberry® დიდი დოზების ანთების საწინააღმდეგო ეფექტის ექსპერიმენტული შეფასება შაქრიანი დია-

ბეტი ტიპი 2-ის მოდელზე.

ვისტარის ხაზის მდებარე ვირთაგვებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 მოდელირებული იყო პროტამინ სულფატის კანქვეშ შეყვანით დოზით 1 მგ/კგ დღე-ღამეში ორჯერ, 15 დღის განმავლობაში. ვირთაგვები დაიყო ოთხ ჯგუფად: I – ინტაქტური (n=6), II – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელი (n=8), III – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 + პასტა, 8 გ/კგ (n=8), IV – შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 + პასტა, 20 გ/კგ (n=8). მოცვის პასტას Liqberry® ვირთაგვები იღებდნენ შაქრიანი დიაბეტის მოდელირებიდან ერთი კვირის შემდეგ ყოველდღე, დღით. ვირთაგვების მოკვდინება ხდებოდა მე-16 დღეს თიოპენტალური ნარკოზის ქვეშ (20 მგ/კგ). პერიფერიულ სისხლში განისაზღვრა ჰემოგლობინის, ერითროციტების, ლეიკოციტების შემცველობა და ლეიკოციტური ფორმულა, სისხლის შრატში – გლუკოზის დონე და ელასტაზას აქტივობა.

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელირებამ გამოიწვია გლუკოზის დონის და ელასტაზას აქტივობის მატება ვირთაგვების სისხლში, ასევე, ჩხირბირთვიანი და სეგმენტბირთვიანი ნეიტროფილების მატება 40,6%-ით ლეიკოციტების საერთო რაოდენობის 14,5%-ით, მონოციტების 16,7%-ით და ლიმფოციტების 11,3%-ით შემცირების ფონზე. აღნიშნული მიუთითებს ანთების განვითარებისა და იმუნორეაქტიულობის შემცირების შესახებ ცხოველებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის დროს. მოცვის პასტის შეყვანა ვირთაგვებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ეფექტურად ამცირებს გლუკოზის დონეს სისხლში: დოზა 8 გ/კგ – 15,9%-ით, დოზა 20 გ/კგ – 21,2%-ით. ამას გარდა, დოზა 20 გ/კგ იწვევს შრატის ელასტაზას აქტივობის და ნეიტროფილების რაოდენობის ნორმალიზებას. მოცვის პასტის ორი დოზა იწვევდა მონოციტების რაოდენობის მატებას ნორმამდე და არ მოქმედებდა ლიმფოციტების რაოდენობაზე ცხოველებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით.

კვლევის შედეგები მიუთითებს მოცვის პასტის გამოხატულ უნარზე შეამციროს გლუკოზის დონე, შეაკავოს ანთების განვითარება და ხელი შეუშალოს იმუნორეაქტიულობის შემცირებას, ინდეციტებულს შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მოდელირებით. მოცვის პასტის Liqberry® მაღალი დოზა (20 გ/კგ) ხასიათდება გამოხატული უპირატესობით.

STUDY OF THE BIOACTIVE COMPOUNDS CONTENT IN THE FLOWERS OF *Polianthes tuberosa* L. INTRODUCED BY GREEN TECHNOLOGIES

Metreveli M., Kodanovi L., Jokhadze M., Bakuridze A., Berashvili D., Meskhidze A.

*Batumi Shota Rustaveli State University, Institute of Phytopathology and Biodiversity,
Batumi Botanical Garden; Tbilisi State Medical University; Georgia*

Since 2016, perennial, fragrant species of tuberose or *Polianthes tuberosa* L. representing the genus *Polianthes* L., Asparagus (*Asparagaceae* Juss.) family, native to Mexico, has been introduced to the Batumi Botanical Garden (BBG), by green technologies in the conditions of the humid subtropical climate, as this species is highly decorative and widely accepted in the perfumery industry and extremely sensitive to environmental conditions [2-11]. Bioecological characteristics of the growth and development of introduced plants were studied. Tuberose was tested in five different locations with various expositions and soil content. It was identified, that tuberose completes the full cycle of growth and flowering if plenty of sunlight and fertile soil is available in the locations. Moreover, its growth and development processes are significantly improved while using liquid humic bio preparations containing mineral and organic substances. Locations surrounded by hardwood plants with high antimicrobial activities, condition healthy growings free from harmful diseases. The above-ground growth and development cycle of tuberose in the conditions of the Batumi Botanical Garden covers the period from May including December. In winter, frosty weather has no dramatic influence on the tubers left in the soil. Vegetative propagation of locally received plants is possible with the help of multiple child tubers developed during the vegetation process, while generative propagation is impossible due to the absence of fruit-bearing qualities. Based on 4-year research, it can be concluded, that the successful introduction of tuberose through green technologies is possible in the soil and climatic conditions of the Batumi Botanical Garden [1].

The research goal of this paper was to study the content of bioactive compounds in the flowers of the primary raw materials obtained by green technologies from five various locations of BBG with different expositions and soil.

Material and methods. The research materials were the flowers of tuberose (*Polianthes tuberosa* L.) introduced with the help of green technologies to five various locations of the BBG with different expositions and soil.

For identification of the content of biologically active substances, the study was conducted with gas chromatography-mass spectrometry GC/MS method at the Toxicology and Chemical Expertise Laboratory of Levan Samkharauli Court Expertise National Bureau (Georgia). Raw materials for analysis were dried, received samples were parted in following the requirements of the 10th edition of the State Pharmacopeia. Raw materials taken for analysis were parted under the requirements of the State Pharmacopeia. Each of them was weighed by electric scale (*AMERICAN WEIGH SCALES, Model No.: PNX-1001 SN; Capacity: 1000g x 0.1g Operating Humidity: 10-85 % RH; Power: 12V DC 500Ma Max Operating temp: 10°C to 40°C*). After weighing, raw materials were placed in Erlenmeyer flasks. 5,0-5,0 gr of parted plant materials were added 25,0-25,0 ml Methanol. Materials were left for 24 hours at room temperature and then filtered by ash-free filter paper. Filtrates were placed in files and left there in suction boxes for ethanol evaporation.

After evaporation of the organic solvent, mixture of derivatization solvents were separately added to dry remains: *BSTFA/EtAc* (55:50 mkl), heated at 70°C for 20 minutes. After

cooling 1-1 mkl Was studied by tandem chromat mass spectrometry – device: Agilent Technologies 7000 GC/MS/MS Triple Quad; column - Elite 5-MS; 30MX250 µm X 0,25 µm; furnace temperature - 60C-310C (program regime); injector temperature - 250C; transfer line temperature – 310C; airborne – helium 1ml/m, ionization source - EI-70 ev; scanning regime - TIC. For identification of the target substance in the object under study, mass spectrums of the peaks existing on chromatographs were compared with the mass spectrums of the substances existing in the database (NIST 2016).

The rate of soil acidity, humus, and the content of basic feeders were determined by LEPL Laboratory Research Center of the Ministry of Agriculture of Ajara A.R., by the following methods: Methods for determination of total nitrogen (2019); Phosphorus and potassium by Oniani method modified by CINAO (2013); Humus and pH were determined by express method.

Outcomes and evaluation: The tubers of *Polianthes tuberosa* L. were planted by us in different phytogeographical departments of the Batumi Botanical Garden with various expositional and soil conditions of five locations: the experimental plot of aromatic plants, Himalayan, Australian, Mediterranean (European) phytogeographical departments and central park.

Bio preparation called GeoHumate was applied to improve the obtaining process of the raw materials of tuberose from the said locations. It is 100% natural preparation, special liquid humic fertilizer for active growth and development of the plant, distinguished by high penetrability in the soil without the risk of phytotoxicity. Physical and chemical composition of the biofertilizer is the following: 12% liquid; the fraction of total mass of the organic compound, not less than 12.5% including humic acid, not less than 34%, fulvic and other organic acids reach not less than 25%; the fraction of total mass of the mineral compound is not less than 1.0% including the fraction of total mass of macroelements: N≥1,2%, P₂O₃ ≥ 0,55%, K₂O≤16,5, CaO ≥0,56%, S< 2,1%, MgO ≤ 0,32%, Fe₂O₃ ≤0,5%. Fraction of total mass of microelements: ZnSO₄ ≤0,41%, CuSO₄ ≤0,08%, MnSO₄ ≤0,08%, CoSO₄ ≤0,03%, (NH₄)₂MoO₄ ≤0,7%, H₃BO₄ ≤0,3%, KIO₃ ≤0,03%.)

20 ml bio preparation was diluted in 5 l water; tuberose was watered in the morning hours, in different locations. Watering was repeated every third day. The plants for a controlled experiment were separated.

Accumulation of bioactive compounds in the plants and their amount depends on lots of factors together with the soil content. Therefore, we studied soil samples taken from five different locations of BBG: Himalayan, Australian, Mediterranean (European) Phyto geographical departments, central park, and experimental plot.

The outcomes of the analysis of soil samples are available in Table 1, it's clear that some results according to locations differ from each other.

The highest amount of Humus was revealed in the Himalayan phytogeographical department (location was selected in the habitat of tall pine trees); then comes The European (coastal location) phytogeographical department. Humus improves the

Table 1. The outcomes of the analysis of soil samples obtained from different locations of the BBG

№	location	Arrangement of the locations in the Batumi Botanical Garden	Rate of the content of acidity, humus and basic nutrients of soil				
			pH	Humus %	Common nitrate %	K ₂ O%	P ₂ O ₅ %
1	№1	Experimental plot of aromatic plants	4.5	1	0.05	0.06 mg/l	18
2	№2	Himalayan phyto-geographical department	5	5.0	0.25	0.08 mg/l	18
3	№3	Australian phyto-geographical department	4.5	1	0.05	0.08 mg/l	12
4	№4	Central park	4	2	0,1	0.06 mg/l	35
5	№5	Mediterranean (Europe) phyto-geographical department	5.0	3	0.15	0.08 mg/l	35

stability of water, air, and nutrients in the soil and their absorption by the plant root system. Its proportional content is directly connected with the fertility of the soil.

One of the important factors is to be aware of pH or soil reaction. It is known, that the plant best absorbs most micro and macro elements, if the soil reaction is closer to neutral, in concrete, more acidic. By the studies, $pH < 7$ for all research objects, which means that the soil is acidic. The research objects can normally absorb nutrients from the soil.

Nitrate is an important element for plant feeding. Therefore, the overall amount of nitrate in the soil is considered to be a determining element for fertility. As shown in table N1, the highest content of nitrate in the soil is revealed in European phyto-geographical departments.

Equal content of potassium is detected in Australia, Himalayan and European phyto-geographical department.

The high rate of the phosphor is revealed in Central park and European phyto-geographical department.

It is obvious, that among the selected locations, Himalayan and European phyto-geographical departments are especially distinguished by fertile soil. The best development of tuberose was revealed in the mentioned locations and the experimental plot. Moreover, based on table 1, the experimental plot is not rich in microelements. We believe that the experimental plot is located in more open, a vaster territory with plenty of sunlight than the other locations and also, no shade from the other plants is one of the crucial factors along with using the bio preparation GeoHumate rich in organic and mineral substances, appear helpful for the plant growth and development. The instruction also mentions that the said bio preparation protects the plant against harmful diseases, which truly was not revealed in research objects. The most important amount of raw materials for the analysis of biochemical researches was obtained from the experimental plot.

Important compounds identified in tuberose flowers by GC-MS researches are valuable for cosmetics, perfumery, medicine, and plenty of different fields.

Non-derivatized:

Pyranone: 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4(H)-Pyran-4-one; Coumarin: 2,3 - DihydroBenzofuran, 5-Hydroxymethylfurfural, Cuminol: p-Cymen-7-ol, d-Glycero-l-gluco-heptose; 1,3-di-iso-propyl naphthalene, 1,7-di-iso-propylnaphthalene, Myristic-acid, tetradecanoic acid, Benzyl Benzoate, β -Hydroxylauric acid, D-Melezitose: α -D-Glucopyranoside, O- α -D - Glucopyranosyle- β - D-fructofuranosyle; Methyl palmitate (Table 2; Fig. 1-2).

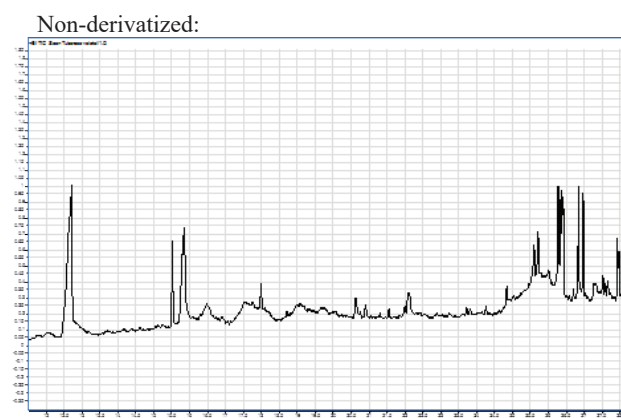


Fig. 1. GC-MS chromatography of the extracts of *Polianthes tuberosa* L.-flowers (Non-derivatized)

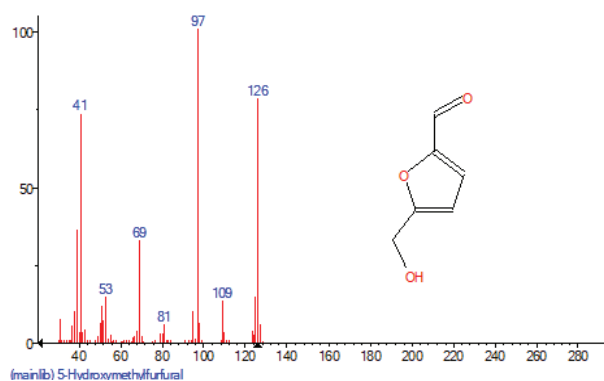
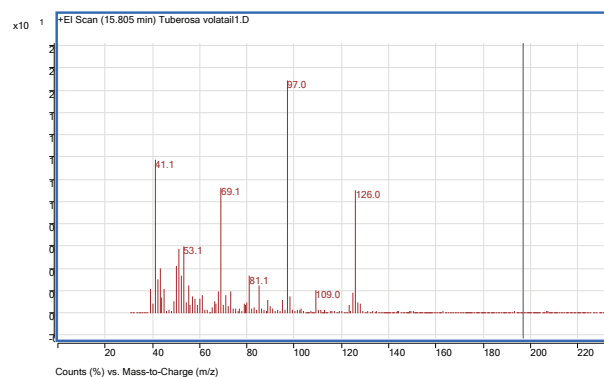


Fig. 2. Mass spectrum of 5-Hydroxymethylfurfural

Table 2. Chromate-mass spectrometry identification of the extracts of dry tuberose flowers

№	Compound		Formula	Containing time (min)
	Non-derivatized	Derivatized		
1	Pyranone: 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-4(H)-Pyran-4-one	-	C ₆ H ₈ O ₄	12,6
2	Coumaran: 2.3 – DihydroBenzofuran	-	C ₈ H ₈ O	15,5
3	5-Hydroxymethylfurfural	-	C ₆ H ₆ O ₃	15,8
4	p-Cymen-7- Cuminol	-	C ₁₀ H ₁₄ O	17,96
5	d-Glycero-1-gluco-heptose	-	C ₇ H ₁₄ O ₇	20,61
6	1,3-di-iso-propylnaphthalene	-	C ₁₆ H ₂₀	25,57
7	1,7-di-iso-propylnaphthalene	-	C ₁₃ H ₁₄	25,69
8	Myristic acid, tetradecanoic acid	-	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	26,82
9	Benzyl Benzoate	-	C ₁₄ H ₁₂ O ₂	26,94
10	β-Hydroxylauric acid, 3-hydroxy Dodecanoic acid.	-	C ₄ H ₈ O ₃	27,5
11	D-Melezitose: α-D-Glucopyranoside, O-α-D – Glucopyranosyle-β – D-fructofuranosyle	-	C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆	27,63
12	Methyl palmitate: Methyl ester hexadecanoic acid	-	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	27,91
13	-	Phloroglucinol: 1,3,5-trihydroxybenzol, Trimethylsilyl ether	C ₆ H ₆ O ₃	6,2
14	-	Thymol: 2-isopropyl-5- methylphenol	C ₁₀ H ₁₄ O	6,85
15	-	Carvacrol: 2 – methyl – 5 (1-methylethyl) phenol	C ₁₀ H ₁₄ O	6,91
16	-	p-Vinylguaiacol: 2-Methoxy-4 vinylphenol	C ₉ H ₁₀ O ₂	7,03
17	-	Methyl linoleate: 9.12-octadecadienoic acid	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	11,48
18	-	Methyl isostearate: Hetpadecanoic acid, 16-methyl-, methyl ester	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	11,62
19	-	Linoleic acid: 9,12 - Octadecadienoic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	11,65
20	-	Oleic Acid,	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	11,68
21	-	Stearic acid, Octadecanoic acid	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	11,77

Derivatized:

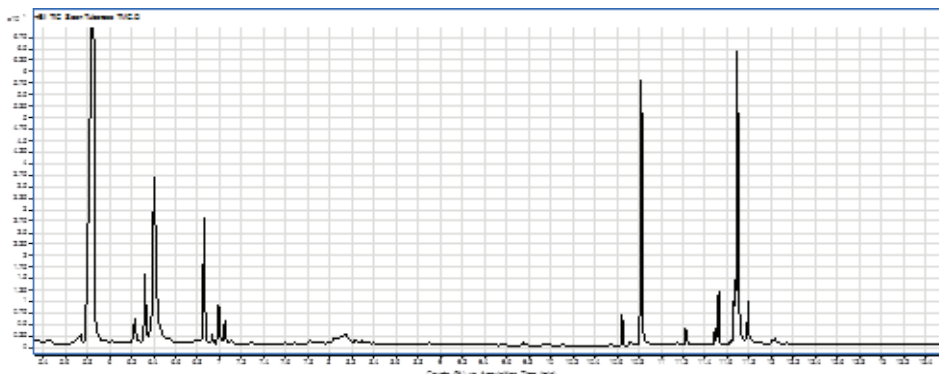


Fig. 3. GC-MS chromatography of the extracts of *Polianthes tuberosa* L. flowers (Derivatized)

Derivatized:

Phloroglucinol: 1,3,5-trihydroxybenzol (Trimethylsilyl ether);
Thymol: 2-isopropyl-5- methylphenol; Carvacrol: 2 – methyl – 5

(1-methylethyl) phenol; 2-Methoxy-4 vinylphenol; Methyl linoleate: Linoleic acid Methyl ether; Methyl isostearate: 16- methyl ester; linoleic Acid; Oleic Acid; Stearic acid (Table 2; Fig. 3-5).

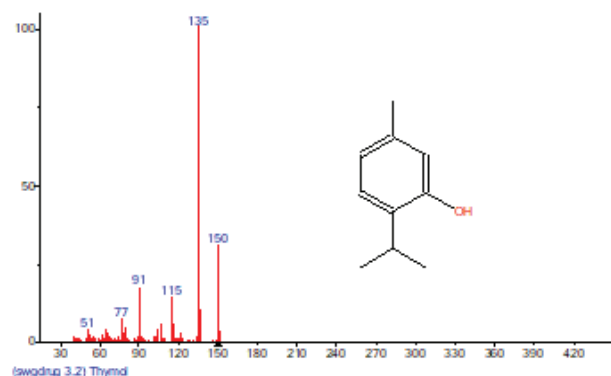
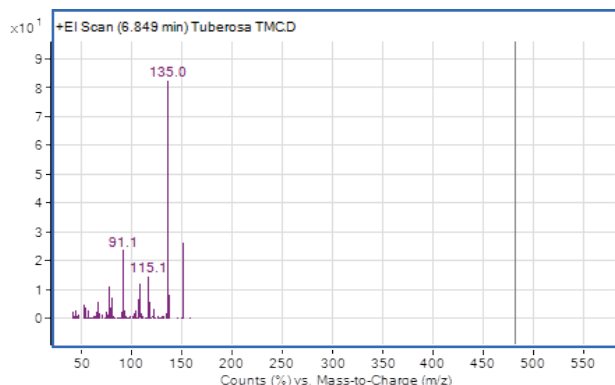


Fig. 4. Mass spectrum of 6,85 - Thymol: 2-isopropyl-5- methylphenol T

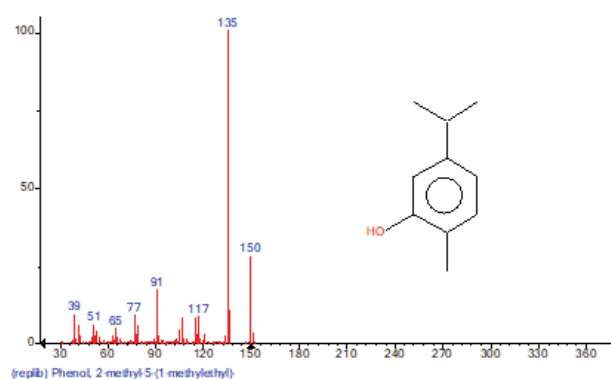
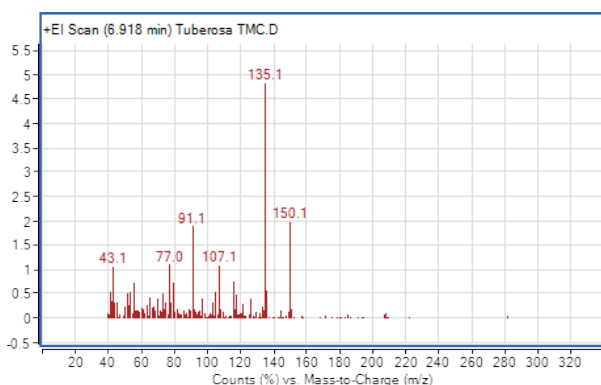


Fig. 5. Mass spectrum of 6,91 – Carvacrol: 2 – methyl – 5 (1-methylethyl) phenol

Conclusion: perennial, fragrant species of tuberose or *Polianthes tuberosa* L. representing the genus *Polianthes* L., Asparagaceae (Asparagaceae Juss.) family, highly decorative and widely accepted in the perfumery industry and extremely sensitive to environmental conditions, native to Mexico, is introduced to the five different locations of the Batumi Botanical Garden (BBG) by green technologies. Based on the analysis of the soil obtained from all five locations, we can conclude, that the growth and development of the plant along with the quality and amount of received raw materials significantly depend on the rate of soil acidity, humus, and the content of basic feeders. Good results were revealed in the conditions of the experimental plot of fragrant plants with well enough warmth, sunlight, and humidity. Applying 100% natural bio preparation GeoHumate had a positive influence on the plants on the experimental plot.

Important compounds identified in tuberose flowers (introduced by green technologies in five different locations of the BBG with various exposition and soil content) by GC-MS research are valuable for cosmetics, perfumery, medicine, and of different fields.

REFERENCES

1. Kodanovi I., Bakuridze A., Metreveli M., Jokhadze M., Berashvili D., Meskhidze A. „Biological characteristics of growth and development of *Polianthes tuberosa* L. in soil and climatic conditions of the Batumi Botanical Garden.” // IJSRM - Interna-

tional Journal of Science and research methodology, 2020, ISSN 2454-2008, Vol.:17, Issue 1 , pp. 93-104

2. Kumaran S., Santhiyaa R., Prakaesh U., Sivasankari B., Kokila D., Bharathi S., Suresh G. „Biosynthesis of silver nanoparticles using aqueous flower extracts of *Polianthes tuberosa* and their antibacterial and cytotoxicity activity”. // International journal of research and analytical reviews, 2018, Volume 5, Issue 4, 407-414.

3. Lim TK. „Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants”, Volume 11, Modified Stems, Roots and Bulbs, Springer International Publishing AG Switzerland, 2016, pp. 3-28.

4. Lis-Balchin M. „Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals”. Pharmaceutical Press, 2006. pp. 345.

5. Nidiry ES., Babu CS. „Antifungal activity of tuberose absolute and some of its constituents”. // Phytother Res. 2005, 19(5): 447-449.

6. Pant G.B. „Studies on Floral Biology, Pollination and Crossability in tuberose (*Polianthes tuberosa* L.)”. Thesis, Univeristy of Agriculture and Technology Pantnagar, India, 2015, pp. 10.

7. Patel D.K. „Medical and aromatic plants (MAPs): Diversity and Vegetative Propagation-I”, OMICS Group eBooks, USA. 2015, 4.

8. Perino S., Chemat-Djenni Z., Petitcolas E., Ginies Ch., Chemat F. „Downscaling of industrial turbo-distillation to laboratory turbo-lvengener for extraction of essential oils. Application of concept of green analytical chemistry”, // Journal Molecules, 2019, 24, 2734.

9. Rahmatullah RN., Jannat K., Islam M., Rahman T., Jahan R., Rahmatullah M. „A short review of *Polianthes tuberosa* L. considered a medical plant in Bangladesh”. // Journal of Medical Plants Studies, 7(1): 2019, 1-4.

10. Rosalind L., Bharathi T.U., Kulkarni S.B., Dhanajaya MV., Sujatha A.N., Munikrishnappa P.M. „Studies on seed germination and seedling evaluation of tuberose (*Polianthes tuberosa* L.) hybrids”. // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, 2018, 7(6): 23-25.

11. Solano E., Feria P. Ecological niche modeling and geographic distribution of the genus *Polianthes* L.(Agavaceae) in Mexico:using Niche modeling to improve assessments of risk status // Biodivers Conserv., 2007, 16:1885-1900.

SUMMARY

STUDY OF THE BIOACTIVE COMPOUNDS CONTENT IN THE FLOWERS OF *Polianthes tuberosa* L. INTRODUCED BY GREEN TECHNOLOGIES

Metreveli M., Kodanovi L., Jokhadze M., Bakuridze A., Berashvili D., Meskhidze A.

Batumi Shota Rustaveli State University, Institute of Phytopathology and Biodiversity, Batumi Botanical Garden; Tbilisi State Medical University; Georgia

The content of bioactive compounds of perennial, fragrant species of tuberose or *Polianthes tuberosa* L. representing the genus *Polianthes* L., asparagus (*Asparagaceae* Juss) family, highly decorative and widely accepted in the perfumery industry and extremely sensitive to environmental conditions, native to Mexico, was studied based on of raw materials of the flowers of the said plant introduced to five different locations of the BBG with various exposition and soil content by green technologies.

Based on the analysis of the soil obtained from all five locations, we can conclude, that the growth and development of the plant along with the quality and amount of received raw materials significantly depend on the rate of soil acidity, humus, and the content of basic feeders. Good results were

revealed in the conditions of the experimental plot of fragrant plants with well enough warmth, sunlight, and humidity. Applying 100% natural bio preparation GeoHumate had a positive influence on the plants on the experimental plot in terms of the growth and development of the plant and accumulation of bioactive compounds.

After doing GC-MS researches of tuberose, *Polianthes tuberosa* L., flowers introduced by green technologies in five different locations of the BBG with various exposition and soil content, there were identified important compounds valuable for cosmetics, perfumery, medicine, and of different fields.

Keywords: tuberose, flowers, introduction, green technologies, location, bioactive substances.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦВЕТКОВ *POLIANTHES TUBEROSA* L., ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ ПО ЗЕЛЕНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ, НА СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Метревели М.В., Коданови Л.Г., Джохадзе М.С., Бакуридзе А.Дж., Берашвили Д.Т., Месхидзе А.М.

Батумский государственный университет им. Шота Руставели, Институт фитопатологии и биоразнообразия, Батумский ботанический сад; Тбилисский государственный медицинский университет; Грузия

Изучено содержание биологически активных веществ цветков многолетнего ароматичного, высокодекоративного вида *Polianthes tuberosa* L., представителя рода *Polianthes* L., мексиканского происхождения, семейства *Asparagaceae* Juss., широко признанного в парфюмерной промышленности и весьма требовательного к условиям окружающей среды. Цветы получены с растений, интродуцированных зелеными технологиями, в пяти локациях различной экспозиции и почвенных условий Батумского ботанического сада.

Основываясь на результатах анализа почвы, проведенных в пяти локациях ботанического сада, делается вывод, что рост и развитие растений, а также качество и количество полученного сырья сильно зависят от уровня кислотности по-

чвы, гумуса и содержания основных питательных веществ. Хорошие результаты получены и в условиях выдержки опытного участка ароматических растений, хорошо обеспеченного теплом, светом и влагой. Биопрепарат «Джео-гумат», являющийся 100% натуральным препаратом, положительно влияет на рост и развитие растений и накопление биологически активных веществ.

На основе GC-MS исследований цветов туберозы, *Polianthes tuberosa* L., полученных зелеными технологиями на пяти локациях разной экспозиции и содержанием почвы Батумского ботанического сада, выявлены соединения, которые имеют значимую ценность для косметики, парфюмерии, медицины и других областей.

რეზიუმე

მწვანე ტექნოლოგიებით ინტროდუცირებული *Polianthes tuberosa* L.-ს ყვავილების შესწავლა ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობაზე

მ.მეტრეველი, ლ.კოდანოვი, მ.ჯოხაძე, ა.ბაკურიძე, დ.ბერაშვილი, ა.მესხიძე

ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ფიტოპათოლოგიისა და ბიომრავალფეროვნების ინსტიტუტი, ბათუმის ბოტანიკური ბაღი; თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; საქართველო

შესწავლილია მაღალდეკორატიული და პარფიუმერული წარმოებისთვის ფართოდ აღიარებული, გარე-

მო პირობებისადმი უკიდურესად მგრძობიარე, სატაკურისებრთა ოჯახის (*Asparagaceae* Juss.) მექსიკური

წარმოშობის გვარი *Polianthes L.* წარმომადგენელი მრავალწლოვანი არომატული სახეობის, ტუბეროზას ანუ ტუბეროვანი პოლიანთესის - *Polianthes tuberosa L.*, ბათუმის ბოტანიკური ბაღის განსხვავებული ექსპოზიციისა და ნიადაგის ხუთ სხვადასხვა ლოკაციაზე მწვანე ტექნოლოგიებით ინტროდუცირებული მცენარეებიდან მიღებული ნედლეულის - ყვავილების, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობა.

ხუთ ლოკაციაზე ჩატარებული ნიადაგის ანალიზის შედეგებზე დამოკიდებულებით, შეიძლება დავასკვნათ, რომ მცენარის ზრდა-განვითარება, ასევე, მიღებული ნედლეულის ხარისხი და რაოდენობა, ბევრად არის დამოკიდებული ნიადაგის მჟავიანობის, ჰუმუსისა და ძირითადი საკვები ნივთიერებების შემცველობის მანქენებელზე. კარგი შედეგები არის მიღებული ასევე,

სითბოს, სინათლისა და ტენით კარგად უზრუნველყოფილ არომატულ მცენარეთა ექსპერიმენტული ნაკვეთის ექსპოზიციის პირობებში. მცენარეთა ზრდა-განვითარებასა და ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების დაგროვებაზე დადებითი ზეგავლენა მოახდინა ბიოპრეპარატმა სახელწოდებით „ჯეოჰუმატი“, რომელიც არის 100%-ით ნატურალური პრეპარატი.

ბათუმის ბოტანიკური ბაღის განსხვავებული ექსპოზიციისა და ნიადაგის შემცველობის ხუთ სხვადასხვა ლოკაციაზე მწვანე ტექნოლოგიებით მიღებული ტუბეროზას, *Polianthes tuberosa L.*, მცენარეების ყვავილების GC-MS კვლევებით იდენტიფიცირებულია მნიშვნელოვანი ნაერთები, რომლებიც ღირებულია კოსმეტიკაში, პარფიუმერიაში, მედიცინაში და სხვა მიმართულებით.

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ

Кикалишвили Б.Ю., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Масла, выделенные из растений, произрастающих в Грузии, в силу особенности климатических и экологических условий, а также своеобразия поверхностных и глубинных слоев почвы, значительно отличаются по своему липидному, жирнокислотному и аминокислотному содержанию от соответствующих масел выделенных из растений, произрастающих в других почвенно-климатических условиях. Липиды, наряду с углеводами и белками, являются важным компонентом в растительных клетках и обладают выраженным гидрофобным свойством. Структура молекул сложных липидов отличаются друг от друга соединениями с разным числом атомов в цепи, разными функциональными группами и разной степенью ненасыщенности. По данным современной литературы, липиды выполняют важную роль в жизненных процессах человеческого организма и обладают широким спектром фармакологической активности. Липиды проявляют иммунотропное и гепатопротекторное действие, принимают участие в противовоспалительных процессах, в снижении атеросклеротической и сердечно-сосудистой патологии, обладают желчегонным свойством. Липиды и их отдельные компоненты входят в состав многих лекарственных препаратов, что подтверждает актуальность исследования липидсодержащих растений с целью дальнейшего применения их в лечебной практике. [9,13].

Целью исследования явилось определение содержания липидов и некоторых биологически активных веществ в семенах *Hypericum perforatum L.* (зверобой продырявленный, семейство зверобойные) в зерновках *Zea mays L.* (кукуруза – манс, семейство злаковые) и в надземной части *Equisetum arvense L.* (хвоща полевого, семейство хвощевые), произрастающих в Грузии.

Материал и методы. Зверобой продырявленный является

многолетним травянистым растением с тонкими корнями и ползучими стволами до 50-80 см. длины. Листья удлиненно-овальной формы, цветы яркожелтые, плоды яйцевидные и многочисленны. Цветёт начиная с мая до конца августа. Широко распространён на Кавказе, Средней Азии и в восточной части Европы. Растёт на окраинах леса, травянистых склонах и необработанных земельных участках Кахетии, Картли, Аджарии. Масло, из семян зверобоя продырявленного, содержит биологически активные компоненты: витамины Р,РР,С,Е, флавоноиды, антрахиноны, эфирные масла, терпены, жирные кислоты, стерины, каротиноиды, которые обладают спазмолитической, антимикробной, противовоспалительной, мочегонной, желчегонной, антиоксидантной, антидепрессантной активностями; обладают свойством смягчения эпидермы кожи, а также используются в стоматологии, дерматологии, косметологии [1,2,5,14].

Кукуруза – маис является однолетним травянистым растением, прямостоящим, высотой до 2-3 м. Листья широкие, расположены последовательно, цветы спиралевидные, плоды зернистые. Цветёт начиная с июля по сентябрь включительно. Широко распространена как зерновая культура. Биологически активные компоненты: витамины: F, A, E, C, B, K, B₂; каротины; стерины; жирные кислоты; сапонины; аминокислоты, входящие в состав масла, выделенного из зерновок *Zea mays L.*, снижают уровень холестерина в крови, обладают мочегонной и желчегонной активностью, используются при профилактике и лечении атеросклероза, рекомендованы при комплексном лечении холецистита, колита, гепатита, а также широко используются в дерматологии и косметологии [7,8].

Хвощ полевой (*Equisetum arvense L.*) является многолетним травянистым растением с длинным и глубоким пред-

корневищем, тонкими корнями. Ствол разветвленный до 25-30 см высоты. Широко распространён на Кавказе, Средней Азии и Европе. Растет на окраинах леса и користых склонах. Цветёт начиная с апреля по май.

Нейтральные липиды, выделенные из надземной части *Equisetum arvense* L., содержат биологически активные компоненты: каротиноиды, летучие масла, флавоноиды, стерины, которые нашли применение в медицине как противовоспалительные и мочегонные средства. Также они проявляют антимикробную активность, способны выводить соли тяжёлых металлов из организма, используются при лечении и профилактике мочекаменных заболеваниях, панкреатите, ревматизме, сердечной недостаточности, атеросклероза.[11,3,10].

Экстракция нейтральных липидов. Объектами исследования были воздушно - сухие, измельченные семена зверобоя продырявленного, зерновки кукурузы – маиса и надземные части хвоща полевого, взятых по 100,0 гр каждого. Экстракцию, вышеуказанных растений, проводили четырехкратно н-гексаном в соотношении 1:5 при комнатной температуре (18°C - 21°C). Объединенные экстракты каждого вида растения сгущали на вакуум – ротационном аппарате, отгоняя органический растворитель, до маслообразной консистенции при температуре 60°C.

Разделение нейтральных липидов проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинке LS 5/40 (Chemapol, Prague, Czech Republic, 20см x 20см, толщина покрытия 0,5мм) в присутствии свидетелей в системе: петролейный эфир:диэтиловый эфир: ледяная уксусная кислота (85:14:1). Детекторы: пары иода; 1,0 % спиртовый раствор фосфорномолибдена; 30,0% серная кислота с последующим подогревом до получения цветной реакции. На основании проведенного ТСХ анализа выяснилось, что в состав нейтральных липидов входят следующие классы веществ: углеводороды, эфиры жирных кислот, триглицериды, свободные жирные кислоты, стерины.

Процесс метилирования. Согласно Sukhija and Palmquist, процесс имел одноступенчатный характер и проводился в стеклянных сосудах метиловым раствором соляной кислоты при температуре 70°C в течение 2 часов. Хромато-масс анализ метиловых эфиров жирных кислот проведён на газовом хроматографе Agilent technologies 7890 В, оснащённом автоматическим инжектором-дозатором, соединённым с капиллярной колонкой (30м x 250м x 25м) HP -5 ms Ultra Inherit и масс-спектрометрическим детектором Agilent. Температура инжектора 280°C, детектора 280°C. Начальная температура колонки 60°C две минуты, с ростом температурного режима 2,5 градусов в минуту до 100°C и последующим ростом температурного режима 7,0 градусов в минуту до 280°C. Температура детектора 280°C.[12]. Анализ полученных данных и идентификация проведены согласно NIST базы данных.

Экстракция полярных липидов. Суммы полярных липидов были получены из оставшихся после выделения нейтральных липидов растительных шротов семян зверобоя продырявленного, зерновок кукурузы – маиса и надземной части хвоща полевого, путём четырёхкратной экстракции хлороформ - метанолом (2:1). Объединенные экстракты по отдельности сгущали на вакуум-ротационном аппарате до густой консистенции. Качественный анализ фосфолипидов проведён методом двухсторонней тонкослойной хроматографии, в системах: 1 - хлороформ:метанол:25%амиак (65:30:5); 2 - хлороформ:метанол:ледяная уксусная кислота:вода (170:25:25:6) на пластинках силикагеля LS 5/40 (Chemapol,

Prague, Czech Republic, 20см x20см, толщина покрытия 0,5 мм,) в присутствии свидетелей. Детектирование проводилось цветной реакцией паров иода и реактивом Васковского [6].

Количественная оценка фосфолипидов. В исследуемом материале количественная оценка фосфолипидов, согласно неограниченному фосфору, проведена методом спектрофотометрии (Nano – Spec 2) при длине волны $\lambda=620$ нм [4].

Анализ аминокислот. Качественный анализ 80% этанольного экстракта на содержание аминокислот проведен методом ТСХ анализа с использованием силикагелевых пластинок LS 5/40 (Chemapol, Prague, Czech Republic 20см x 20см, толщина покрытия 0,5мм) в присутствии свидетелей в системе: бутанол:ледяная уксусная кислота:вода (6:2:2). Цветная реакция осуществлялась 1,0% нингидрином [6].

Анализ каротиноидов. Суммы нейтральных липидов выделенные из объектов, подвергали качественному анализу. Для идентификации каротиноидов использовали метод окрашивания, а количественное определение проводили спектрофотометрическим методом при длине волны $\lambda=451$ нм [6].

Результаты и обсуждение. Выход нейтральных липидов из семян Зверобоя продырявленного составил 20% . Определён состав входящих в них веществ: углеводороды, триглицериды, жирные кислоты, стерины. Определены некоторые физико-химические данные выделенного масла: удельный вес, d_{4}^{20} -0,925, показатель преломления n_{D}^{20} -1,480, кислотное число -2,0мг (КОН), иодное число 100 I₂.

Методом газовой хроматографии качественно и количественно идентифицированы жирные кислоты: гексадекановая-8,17%, октадекановая-5,47%, октадеценная-0,77%, 9,12-октадекадиеновая -41,49%, 9,12,15-октадекатриеновая-26,90%, эйкозановая-1,25%, 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая-0,35%, докозановая-0,84%, тетракозановая-0,21%, гексакозановая-0,24%. Среди насыщенных кислот доминирует гексадекановая кислота- 8,17%, а среди ненасыщенных кислот 9,12-октадекадиеновая-41,49%. После выделения нейтральных липидов в оставшемся растительном шроте получено суммарное количество полярных липидов с выходом -1,25%, в котором качественно идентифицированы следующие фосфолипиды: лизофосфатидилхолин, фосфатидилинозит, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин.

Общее содержания фосфолипидов составило-0,95%: фосфатидилхолин – 0,30%, фосфатидилинозит - 0,31%, фосфатидилэтанолламин - 0,22%.

В масле семян Зверобоя продырявленного содержание каротиноидов составило - 8,7 мг%.

На основании качественного анализа подтверждено присутствие 3 аминокислот: аспарагиновой, метиониновой, лейциновой.

В зерновках кукурузы – маис выход нейтральных липидов составил 6,5%. Методом ТСХ анализа было подтверждено наличие следующих основных классов: углеводородов, триглицеридов, жирных кислот, диглицеридов, стеринов. В сумме нейтральных липидов определены следующие физикохимические показатели: удельный вес – 0,918, показатель преломления – 1,472, кислотное число 4,12мг (КОН); Газохроматическим методом спектрального анализа в нейтральных липидах масла зерновок кукурузы–маис качественно и количественно идентифицированы 6 следующих жирных кислот: гексадекановая – 15,0%; 9-октадеценная – 14,7%; 9,12-октадекадиеновая – 37,0%; 9,12,5 – октадекатриеновая – 0,82%, эйкозановая – 0,8%; эйкозеновая - 1,2% содержание каротиноидов достигало 5,3 мг% .

Таблица. Жирные кислоты состава масла семян Зверобоя продырявленного

Кислоты	Пик	Время удержания (мин.)	Площадь пик	Площадь пик, %	Содержание, %
Гексадекановая	116	20.04	72455657.33	19.7	8,17
9-октадеценная	117	20.204	6800999.95	1.85	0,77
Циклопропанонановая	119	21.084	10877396.38	2.96	1,23
9,12-октадекадиеновая	128	26.009	367784382.6	100	41,49
9,12,15-октадекатриеновая	129	26.297	238329104.1	64.8	26,90
октадекановая	131	26.996	48466235.55	13.18	5,47
7,10-Октадекадиеновая	132	27.563	282466.2	0.08	0,03
cis-5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая	146	32.405	3077682.14	0.84	0,35
Эйкозановая	156	36.88	11104035.47	3.02	1,25
Докозановая	174	43.416	7471998.96	2.03	0,84
Тетракозановая	181	46.15	1897526.31	0.52	0,21
Гексакозановая	186	48.695	394141.27	0.11	0,24

После выделения нейтральных липидов в оставшемся растительном шроте количество полярных липидов составило 1,1%. Методом качественного анализа были идентифицированы 4 фосфолипида: лизо-фосфатидилхолин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, N- ацилфосфатидилэтаноламин, с суммарным выходом 0,27%, а также 5 аминокислот: аспарагиновая, лизиновая, сериновая, глициновая, валиновая.

Из надземных частей Хвоща полевого была выделена сумма нейтральных липидов процентное содержание составило 3%, в химический состав которой входят: углеводороды, жирные кислоты, диглицериды, стеринны. Также были определены следующие физико-химические параметры: удельный вес – 0,941; показатель преломления: –1,594; кислотное число – 4,7 мг (КОН); иодное число – 112 I₂. Газохроматическим методом качественно и количественно идентифицированы 11 жирных кислот: тетрадекановая-0,1%; гексадекановая-16,2%; гексадеценная-0,38%; октадекановая –3,19%; октадекадиеновая-2,74%; 9,12-октадекатриеновая-16,54%; эйкозановая-0,9%; докозановая-1,29%; тетракозановая-1,59%; тетракозеновая-0,4%; гексакозановая-1,03%. Среди насыщенных кислот доминирует гексадекановая кислота-16,02%, а среди ненасыщенных кислот доминирует 9,12,15 – октадекатриеновая кислота-16,54%.

После выделения неполярных липидов, выход суммы полярных липидов составил 2,7%, которая в свою очередь состоит из 5 фосфолипидов: лизофосфатидилхолина; фосфатидилхолина; фосфатидилэтаноламина; N – ацил – лизофосфатидилэтаноламина; N – ацилфосфатидилэтаноламина. С общим количественным содержанием 0,46%.

В масле семян Хвоща полевого идентифицированы каротиноиды в количественном отношении 28,0 мг%. В надземной части растения методом качественного анализа идентифицированы 5 аминокислот: аспарагиновая, сериновая, валиновая, цистеиновая, фенилаланиновая.

Согласно данным таблицы 1, масло семян Зверобоя продырявленного по сумме преобладающих липидов следует отнести к олеино-линолево-линоленово содержащим маслам. Присутствующие в них 9,12,15-октадекатриеновая и эйкозапентаеновая полиеновые жирные кислоты являются

основными предшественниками оксипептидов и обязательными компонентами фосфолипидов биомембран.

В сумме полярных липидов масла Зверобоя продырявленного значительно преобладают две полиеновые жирные кислоты, из которых содержание 9,12 октадекадиеновая, (41,49% от общего количества) значительно доминирует над содержанием 9,12,15-октадекатриеновой жирной кислотой (26,96% от общего количества). 9,12-октадекадиеновая жирная кислота является незаменимой и исключительно необходимой омега-6-ненасыщенной жирной кислотой, в которой изолированные связи между углеродными атомами определяют её исключительную физиологическую активность в жизнедеятельности человеческого организма. Полиненасыщенные жирные кислоты относятся к незаменимым, т.к. не синтезируются в организме. Наряду с другими полиеновыми жирными кислотами 9,12-октадекадиеновая и 9,12,15-октадекатриеновая кислоты, определяя процессы затвердевания, регулируют текучесть мембран. Являются ведущими источниками энергии. Указанные жирные кислоты принимают важное участие в сердечной деятельности, воздействуя на липопротеины низкой плотности, принимают участие в процессах снижения артериального давления, способствуют восстановлению пораженной поверхности кожи, также они всегда используются в косметической продукции (кремы, масла).

Из моноеновых жирных кислот обращает на себя внимание олеиновая кислота, содержание которой в масле семян Зверобоя продырявленного значительно высоко (0,77% от общего количества). Моноеновая 9-октадеценная кислота относится к группе омега-9-ненасыщенных жирных кислот и в виде сложных эфиров-глицеридов обычно присутствует в семенах растительных масел.

Кроме моно- и диеновых жирных кислот в масле семян Зверобоя продырявленного заслуживает внимания содержание эйкозапентаеновой жирной кислоты (0,35% от общего количества), что по сравнению с эйкозапентаеновыми кислотами других растительных масел достаточно ощутимо.

Преобладающим классом масла семян Зверобоя продырявленного являются также насыщенные жирные кислоты, включающих в свой состав октадекановой кислоты (5,47%

от общего количества). Эфиры спиртов, включая глицерин, используются в процессе приготовления особых лечебно-лекарственных форм как основы суппозиториев. Циклопропаненановая кислота, как алифатическое карбоновое соединение с открытым циклическим радикалом обычно содержится в этерифицированной форме в маслах растительного происхождения. В масле семян Зверобоя продырявленного она достаточно высоко представлена и достигает 1,23% от общего количества.

Согласно существующей номенклатуре жирные кислоты их делят на условно низшие, условно средние и условно высшие по количественному содержанию атомов углерода. Таким образом масло семян Зверобоя продырявленного в основном содержит условно высшие жирные кислоты. Обязательными компонентами всех растительных масел являются насыщенные высшие жирные кислоты. В масле семян Зверобоя продырявленного содержание гексадекановой кислоты достаточно высоко и достигает 8,17% от общего количества. Уровень эйкозановой кислоты значительно ниже и не превышает 1,25 % от общего количества. Содержание докозановой и тетракозановой кислот также незначительно (0,84% и 0,21% от общего количества соответственно).

Опираясь на полученные результаты и данные литературы можно сделать вывод об перспективе создания на базе растительного сырья: зверобоя продырявленного, кукурузы – маиса и хвоща полевого, произрастающих на территории Грузии, эффективного, недорогого лечебно-профилактического препарата, который найдет широкое применение в фармации, медицине и косметологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes, L.A. Anderson, J.D. Philipson, 'St John's wort (*Hypericum perforatum L.*): A review of its chemistry, pharmacology and clinical properties', *J.Pharm. Pharmacol.* 2001,53,583-600.
2. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia, a nomenclatural checklight. Tbilisi, 2005; 96-97.
3. R.V. Geetha, T.Lakshmi, and R.Anitha, "In vitro evaluation of anti bacterial activity of *Equisetum arvense linn* on urinary tract pathogens," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 3,no.4,p.323,2011.
4. Государственная фармакопея РФ. XIII издание.2015.
5. B. Kikalishvili, TS. Sulakvelidze, M.Malania, D.Turabelidze. Study of lipid composition of some plants growing in Georgia. Iovel Kutateladze Institute of Pharmacochemistry of Tbilisi Medical University. *International Academy Journal Web of Scholar* ISSN 2518-167x 24 3 (33) 03.2019
6. Кейтс М. Техника липидологии . Москва. 1975.
7. Mathuieu Gayral, Benedicte Bakan, Michele Dalgalarondo, Khalil Elmorjani, Caroline Delluc, Sylvie Brunet, Laurent Linossier, Marie-Helene Morel, II and Dimier Marion, Lipid Partitioning in Maize (*Zea Mays L.*) Endosperm Highlights Relationships among Starch Lipids, Amylose, and Vitreousness. *Journal of Agricultural and food chemistry* – *J.Agric. Food Chem.* 2015,63,3551-3558.
8. Matthias Bohn, Ernst Heinz, and Sabine Luthje, Lipid Composition and Fluidity of Plasma Membranes Isolated from Corn (*Zea Mays L.*) Roots. *Archves of Biochemistry and Biophysics*. Vol. 387,N.1, March 1, pp. 35-40, 2001. Doi: 10.1006/abbi.2000.2224, available online at <http://www.idealibrary.com> on
9. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М., Основы современной фармакотерапии. М. Медицина. 2005.107.
10. Sandhu N.S., Kaur S., Chopra D. *Equisetum arvense*: phar-

macology and phytochemistry – a review. *Azian Journal of Pharmaceutical Clinical Research*, vol. 3, no.3, 146-150, 2010.

11. Singh S., Sarkar B.K., Grace X.F. Devgan M. "Antimicrobial evaluation of herbal formulation of *Equisetum arvense*" *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, vol. 2,no.3,pp.908-912, 2015.

12. Sponngord R.Y. Sun M. Enhancement of an analytical method for the determination oils in viecine adsorbed formulations. *J.Parm./biomed.Anal.*2008; 52; 554-564.

13. Шипов А.Н., Макаров В.Г., Рыженков В.Е., Растительные масла и маляные экстракты. М.Русский врач 2004.119.

14. Шанцер И.А., Растения средней полосы Европейской России. М. 2007.469.

SUMMARY

STUDY OF LIPIDS AND ACCOMPANYING BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF SOME PLANTS GROWING GEORGIA

Kikalishvili B., Sulakvelidze Ts., Malania M., Turabelidze D.

Tbilisi State Medicae University, I. Kutateladze Institute of Pharmacicochemistry, Georgia

The aim of the study was to determine the content of lipids and some biologically active substances in the seeds of *hypericum perforatum L.*, *Zea mays L.* and overground plants of *Equisetum orvense L.*; from the investigated objects there was obtained the sums of neutral and polar lipids with the expedient percent (%) outcome. There is established common classes in them, there is analysed some physical – chemical constants, there was used GC mas-spectroscopic analytical methods. In the sums of neutral lipids qualitatively and quantitatively were identified saturated, unsaturated and polyunsaturated fetty acids with high per cent content. In the sums of polar lipids quantitatively and quantitavel are confirmed phospholipids. On the basis of investigatios in the definted objects the were established consist of some biologically active compounds-carotenoids and aminoacids.

Keywords: Lipids, Oils, Biological active substances, *hypericum perforatum L.*, *Zea mays L.*, *Equisetum orvense L.*

РЕЗЮМЕ

СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ И СОПУТСТВУЮЩИХ ИМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАСТЕНИЯХ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ГРУЗИИ

Кикалишвили Б.Ю., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Целью исследования явилось определение содержания липидов и некоторых биологически активных веществ в семенах *Hypericum perforatum L.* (зверобой продырявленный, семейство зверобойные), в зерновках *Zea mays L.* (кукуруза – маис, семейство злаковые) и в надземной части *Equisetum arvenses L.* (хвоща полевого, семейство хвощевые), произрастающих в Грузии.

Выделенные масла методами жидкостной экстракции разделены на отдельные нейтральные и полярные липид-

ные составляющие. Для каждого из них рассчитан % выхода по отношению к сухому сырью. Качественно обнаружены входящие в них классы липидов. Оценены физико-химические показатели. Методами газовой хроматографии и масс-спектрометрии проведена качественная и количественная идентификация содержащихся в нейтральных липидах ненасыщенных и насыщенных жирных кислот и их процентный состав. В суммах полярных липидов качественно идентифицированы и количественно оценены входящие в

их состав фосфолипиды. Показано наличие каротиноидов и аминокислот.

Согласно полученным данным, липидный состав (неполярные, полярные компоненты) исследованных масел содержит значительный ряд биологически активных компонентов, что придает исследуемым маслам определенную ценность в вопросах фармакологической конкурентности и нуждается в дальнейших научно-практических исследованиях.

რეზიუმე

საქართველოში მოზარდი ზოგიერთი მცენარის შესწავლა ლიპიდების და თანმხლები აქტიური ნაერთების შემცველობაზე

ბ.კიკალიშვილი, ც.სულაქველიძე, მ.მალანია, დ.ტურაბელიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი ზოგიერთი მცენარის: კრაზანას თესლის *Hyperium perforatum L.*, ოჯახი კრაზანასებრი, სიმინდის თესლის *Zea mays L.*, ოჯახი მარცვლოვნები და შვიტას *Equisetum arvenses L.* ოჯახი შვიტასებრი მიწისზედა ნაწილების შესწავლა ლიპიდების და თანმხლები ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების შემცველობაზე. საკვლევი ობიექტებიდან მიღებულია ნეიტრალური და პოლარული ლიპიდების ჯამები სხვადასხვა პროცენტული გამოსავლით, დადგენილია მათში შემავალი ძირითადი კლასები, განსაზღვრულია ზოგიერთი ფიზიკო-ქიმიური მახასიათებელი, გაზურ ქრომატოგრაფიული მეთოდით ნ/ლ ჯამებში თვისობრივად და რა-

ოდენობრივად იდენტიფიცირებულია ნაჯერი, უჯერი და პოლიუჯერი ცხიმოვანი მჟავები, ზოგიერთი მათგანის მაღალი პროცენტული შემცველობით. პ/ლ ჯამებში თვისობრივად დადგენილია და რაოდენობრივად განსაზღვრულია ფოსფოლიპიდები. კვლევის საფუძველზე აღნიშნულ ობიექტებში დადგენილია ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების კაროტინოიდების, ამინომჟავების არსებობა. მიღებული შედეგების საფუძველზე, საკვლევი ობიექტებიდან გამოყოფილი მცენარეული ზეთები მდიდარია სხვადასხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთებით, რომელიც გვაძლევს აღნიშნული ზეთების გამოყენების შესაძლებლობას კოსმეტოლოგიასა და პრაქტიკულ მედიცინაში.

MONOSODIUM GLUTAMATE (E621) AND ITS EFFECT ON THE GASTROINTESTINAL ORGANS (REVIEW)

Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Currently, synthetic food additives are considered the most hazardous since they are xenobiotics that are unusual for the human body from the time of its evolutionary development and, therefore, it lacks enzymes that can convert them into non-toxic metabolites [1].

Monosodium glutamate (E621) is widely used in the marketing as a taste enhancer and is added to many processed foods. Monosodium glutamate, added to food products (≤ 10 g/kg), enhances their natural flavor that weakened in the course of processing and storage, and disguises certain negative components of the flavor and smell. Currently, about 50% of on-the-shelf products contain the above additive, with the average daily human consumption of about 0.3-1.0 g in European highly developed countries [2]. Although food safety regulatory authority considers the consumption of monosodium glutamate to be safe, some preclinical and clinical studies have questioned its safety,

especially after chronic exposure. The controversy is probably caused by the involvement of endogenous glutamate in both physiological and pathological processes [3].

The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Food Safety Association (EFSA) considered monosodium glutamate to be a safe substance (GRAS). The food additive is included in the GRAS list if it was widely used in food products before 1958 (approval is based on the experience) or when its safety has been confirmed by scientific toxicological reports based on expected food consumption. However, currently, some authors state that the GRAS inclusion criteria, both for science-based and experience-based procedures, need to be updated based on the events conducted in toxicity testing [4].

Currently, the European Commission is considering the revision of the current standards for toxic elements in the EU speci-

fications for monosodium glutamate (E621) to ensure that they are not a significant source of exposure to the toxic elements in food, particularly in the food categories most conducive to overall exposure to glutamic acid and its salts: small bakery products, soups and broths, sauces, meat and meat products, spices and food additives [5].

The paper was aimed at the analysis of the literature data on the effect of monosodium glutamate on various organs and systems of the human body.

Material and methods. In the course of research, the following techniques have been used: bibliosemantic method for the analysis of scientific publications. The paper provides assessment of 40 literary sources. Particular attention is paid to sources over the last 5 years (2016-2021), but some earlier publications that have not lost their relevance are also included in the review. The sources were taken from scientific metric databases Scopus, Web of Science, PubMed, Medline, Google Scholar and the portal of scientific periodicals of V.I. Vernadsky National Library of Ukraine.

Results and discussion. Monosodium glutamate (MSG) or E621 is a widely used flavor enhancer and salt substitute derived from L-glutamic acid, an amino acid of natural origin found in various foods. Common synonyms for sodium glutamate are Monosodium L-glutamate monohydrate; sodium glutamate monohydrate; L-glutamic acid, sodium salt, monohydrate (1: 1); L-glutamic acid monosodium salt monohydrate, Natriumglutaminat, Glutamate sodium, Sodium L-glutamate. MSG was discovered by Rithhausen in 1866. The stimulating effect of L-glutamic acid was studied in the 50s of the last century, though only in the 70s it was proven to be excitatory mediator for the CNS of vertebrates [6].

MSG has a special umami taste, which was initially considered the predominant taste in Asia, and then in Western cultures. This molecule was identified about 100 years ago by Kikunae Ikeda as the fifth main taste, apart from sweet, sour, salty and bitter [7]. MSG is found in foods high in protein, such as meat or fish, as well as in some types of cheese (Roquefort and Parmesan) or vegetables (tomatoes, mushrooms, broccoli). In addition to its main specificity, the umami taste can enhance the overall flavor intensity and improve the food taste. This effect depends on many factors, the most important of which are the concentration of the umami molecule and the food matrix [8].

In recent years, many scientific studies have been conducted to study several effects that affect the umami mechanism, which is detected and enhanced by certain concentrations of MSG and umami compounds [9]. Previous behavioral studies have shown that L-glutamate, an umami substance, is found in the intestine and glutamate-related information is transmitted from the intestine to the tonsils and lateral hypothalamus (LH) through the vagus nerve to establish predominance of glutamate [10]. There is a complex bidirectional communication system between the gastrointestinal tract and the brain. Originally called the "intestinal-brain axis", it has been currently renamed to "microbiota-intestinal-brain axis", given the key role of the intestinal microbiota in regulation of the local and systemic homeostasis [11]. This explains the physiological role of the dietary signal of glutamate through the intestine and brain axis due to efficient digestion and absorption through the innervation of the duodenum by vagus nerve [12].

There is a concept of monosodium glutamate dependence. For an individual who often uses the taste enhancer, regular food seems to be "flat" and tasteless. Over time, lingual taste buds fail to perceive a variety of tastes. The observed effect of

monosodium glutamate deprivation may indicate the formation of a pathological urge to consume it [13]. It is not surprising that monosodium glutamate is called a contemporary legal drug [14]. Sociological consumer survey reports that 53% of respondents have no idea what kind of substance it is, 16% never thought about its harmfulness, and 31% who have long known it, do not look at the composition and disregard its content in food products [15].

Currently, no reliable data, showing at what doses and under what conditions monosodium glutamate, consumed regularly, is harmful to health, have been found. There are studies showing that consumption of 3 g/day monosodium glutamate is already harmful to human health. According to the updated food safety information on monosodium L-glutamate, high quality monosodium glutamate is safe at all stages of the life cycle, regardless of the ethnicity or culinary preferences. MSG researchers are encouraged to use appropriate scientific methodologies, to consider the glutamate metabolism and its normal consumption in food before extrapolating pharmacological studies in rodents to humans [16]. The investigations report that daily administration of monosodium glutamate to rats, even in safe human health doses (15 and 30 mg/kg, corresponding to 1 and 2 g per average person) has a toxic effect [14, 17].

In addition to the well-known effect on the food flavor, glutamate performs various physiological functions: monosodium glutamate enhances saliva secretion and disrupts carbohydrate metabolism, as well as affects the feeling of satiety and recovery after eating [18]. It is the main substrate for energy production in enterocytes, an intermediate in protein metabolism, a precursor of the essential metabolites such as glutathione (GSH, oxidative stress modulator) or N-acetylglutamate (regulator of metabolism), and excites the central nervous system neurotransmitter [19].

After oral administration, glutamate is oxidized in enterocytes in the small intestine [20]. Subsequently, only a very small amount of it is detected in the portal blood and, most likely, this is due to glutamine catabolism as a result of glutaminase activity in the intestine, rather than the absorption of dietary glutamate [21]. After oxidation, glutamate is further converted to other amino acids or used as a precursor for the synthesis of various bioactive compounds [22].

Consumption of monosodium glutamate also correlates with changes in the homeostasis of antioxidant protection, secondary to the loss of integrity and functionality of neuronal membranes, with increased nonspecific permeability for several ions and pathological changes in the intracellular metabolic processes [23].

Monosodium glutamate in high doses has an unpleasant taste and can cause discomfort in the gastrointestinal tract, indicating its harmful effect and signaling to stop its consumption immediately [24]. As for the constant use in acceptable, almost imperceptible doses, most researchers emphasize the prolonged effect of monosodium glutamate in its long-time use, which leads to the development of pathological effects [25]. It has been reported about the significant changes in neuronal redox homeostasis (increased levels of lipid peroxidation, nitrite concentrations, decreased levels of antioxidants) and histology of hippocampal neurons, along with increased levels of cholinesterase in the brain and serum [26].

Studies have shown that excess monosodium glutamate can provoke the development of hypertension and stroke, diabetes, Alzheimer's disease and the nervous system disorders. Studies associate its consumption with neurotoxicity, cardiotoxicity, fibrosis and neoplastic changes, liver and kidney dysfunction, and metabolic and weight gain disorders [3, 27]. The following behavioral and physiological changes were observed: increased

aggression; decreased motor activity and loss of muscle strength [28]. Diet with excess glutamate led to vision loss in rats caused by acute neuronal degeneration of retinal ganglion cells and its thinning [29].

Currently, more and more researchers are studying the ways monosodium glutamate affects the physiology of the gastrointestinal tract. However, the mechanism of absorption and subsequent transfer of dietary lipids into the lymph is unknown to date. There is still little information on how the consumed monosodium glutamate affects lipid lipolysis, absorption, intracellular etherification, and chylomicron formation and secretion. One of the studies has shown that monosodium glutamate causes a significant decrease in the secretion of triglycerides and cholesterol into the lymph of rats, which were administered with 2% monosodium glutamate solution. This is the first demonstration of the effect of monosodium glutamate on the lymphatic transport of lipids in the intestine [30].

Most authors emphasize that the prolonged consumption of the above food additive affects eating behavior, motility of the gastrointestinal tract, the structure and functional state of the stomach [31]. It also affects the body weight of rats, causes metabolic disorders and weight gain and leads to obesity [32]. Obesity is also promoted by the ability of monosodium glutamate to increase the distension of the antrum and the level of amino acids in plasma, even after a standard meal [33].

The effect of long-term administration of monosodium glutamate on the rats' gastric mucosa and basal secretion of gastric juice acid has also been demonstrated. It has been found that 10-, 20-, 30-day feeding of rats with monosodium glutamate at the doses of 15 to 30 mg/kg (equivalent to 1 and 2 g per person) leads to erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa and increased secretion of hydrochloric acid and weight gain. Excessive consumption of monosodium glutamate can cause the "Chinese restaurant syndrome" and gastritis, gastric and duodenal ulcers [34].

The analysis of many literature sources revealed that in high doses, monosodium glutamate has a local pathogenic effect on gastric tissue, revealed by thinning of all layers of the gastric wall, desquamation of the mucous membrane and its disorganization by reducing the size of gastric glands, increasing the number of vessels and their plethora. One of the mechanisms of pathogenic effect of monosodium glutamate is the contact local and free radical oxidizing effect on gastric tissues. It is caused by the stimulating effect on parietal cells, i.e., systemic consumption of monosodium glutamate pathologically excessively increases the secretion of hydrochloric acid in the stomach. Consequently, monosodium glutamate becomes a pathogenic factor in the formation of erosive-ulcerative lesions in the gastric mucosa and hyperphagia, which is the cause of obesity [35]. In addition, the long-term administration of monosodium glutamate is associated with a significant reduction and contraction of the rough endoplasmic reticulum in the epithelial cells of the small intestine, which is also characteristic of obesity [36]. In turn, the functional deterioration of the adhesion structures between the epithelial cells of the small intestine causes dysfunction of the gastrointestinal barrier, which leads to increased intestinal permeability of blood vessels and, consequently, systemic inflammation, characterized by macrophage infiltration. Thus, in animals with chronic obesity, induced by administration of monosodium glutamate, numerous gaps between the epithelial cells of the small intestine were found, and the levels of both desmosomal and dense proteins were significantly lower in the epithelial cells of the small intestine. Moreover, there was a significant increase in the number of inflammatory intestinal

cells, especially macrophages, and blood samples showed an increase in markers of inflammation, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta [37].

It has been found that consumption of MSG for 1 month also leads to structural reorganization of the mucous membrane of the rats' colon, disruption of mucus production by goblet cells due to their hypertrophy and hyperplasia, increased content of sialo- and fucoglycoproteins and decreased lysozyme activity [38].

Reports on the impact of monosodium glutamate on gastrointestinal motility are quite inconsistent. The umami taste amino acid, glutamate, acts as a signaling molecule in many cellular systems of the body, including the brain and gastrointestinal tract. Consequently, glutamate, influencing the appetite, can regulate the motility of the gastrointestinal tract, thus affecting gastric emptying (promotes emptying) and peristalsis of the duodenum [39].

The study of the impact of complex food additives (sodium nitrite, monosodium glutamate and Ponceau 4R) on the adaptive responses of rats, even at the doses twice less than the permissible norm in food products, has established the effect on the behavioral responses of experimental animals. The "open field" test has shown that from the first week of observation, rats experienced increased anxiety, fear, blunting of adaptive responses, decreased activity and disturbance of the emotional state, which were intensified up to week 16 of the experiment. It is also believed that excessive intake of complex food additives is a direct threat of stomach damage, namely, the development of peptic ulcer disease, which is preceded by the development of acute and chronic gastritis [40].

Conclusions. The study of the mechanisms of influence of various food additives on the human body and animals is one of the most pressing problems to date. Physicians, toxicologists, physiologists are interested in the mechanisms of their toxic effect, as well as the study of compensatory-adaptive reactions in response to entry into the body.

The analysis of the publications has shown that the views on the effect of monosodium glutamate on the human body are quite contradictory: from the complete safety of the above additive to the confirmation of its negative effect on various organs and systems.

The present scientific literature review proves the importance of further study of the food additives and their effect to develop a scientifically grounded strategy to increase tolerance of humans and animals to xenobiotics by activating genetically fixed mechanisms, as well as by creating new perfect adaptogens.

REFERENCES

1. Motarjemi Y, Moy Ge, Todd E. Encyclopedia of Food Safety. 1st ed. Motarjemi Y, chief editor. Elsevier Inc; Academic Press; 2013, 2304.
2. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD et al. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. // European Journal of Clinical Nutrition. 2017;61(3):304-313.
3. Zanfrescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. // Compr Rev Food Sci Food Saf. 2019 Jul;18(4):1111-1134. doi: 10.1111/1541-4337.12448.
4. Barraji L, Murphy M, Tran N et al. Chemistry, manufacturing and exposure assessments to support generally recognized as safe (GRAS) determinations. // Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2016;79(2):99-104. doi.org: 10.1016/j.yrtph.2016.07.003.

5. Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. // *EFSA Journal*. 2017;15(7):4910. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Monosodium-L-glutamate>
6. Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. // *Brit. J. Pharmacol.* 2006;147:100-108.
7. Stanska K, Krzeski A. The umami taste: from discovery to clinical use. // *Otolaryngologia Polska*. 2016; 70(4):10–15. doi: 10.5604/00306657.1199991.
8. Masic U, Yeomans MR. Does monosodium glutamate interact with macronutrient composition to influence subsequent appetite. // *Physiology & Behavior*. 2013;116–117:23–29. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.03.017.
9. Greisinger S, Jovanovski S, Buchbauer G. An Interesting Tour of New Research Results on Umami and Umami Compounds. // *Nat Prod Commun*. 2016;11(10):1601-1618.
10. Magerowski G, Giacona G, Patriarca L et al. Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and food choice. // *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(10): 2009–2016.
11. Baj A, Bistoletti M et al. Glutamatergic Signaling Along the Microbiota-Gut-Brain Axis. // *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6): 1482.
12. Qu T, Han W, Niu J et al. On the roles of the Duodenum and the Vagus nerve in learned nutrient preferences. // *Appetite*. 2019;139:145-151.
13. Ackroff K, Sclafani A. Flavor Preferences Conditioned by Dietary Glutamate. // *Adv Nutr*. 2016;7(4):845–852.
14. Kolyadina AG. Monosodium glutamate – a cause of food addiction. *FORCIPE*. 2019;2:583-584. (in Russian).
15. Gizatulina GF. Monosodium glutamate and all its secrets. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;4(5):878. (in Russian).
16. Henry-Unaeze HN. Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG). // *Pathophysiology*. 2017;24(4):243-249. doi: 10.1016/j.pathophys.2017.08.001.
17. Bevzo VV. Research of toxodynamic MSG on the rat's body during its prolonged entering. // *Klinichna ta Experimental'na Patologiya*. 2016;15(2): 13–16.
18. Zanfrescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. // *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2019;18(4):1111–1134.
19. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. // *The Journal of Nutrition*. 2000;130:1007S–1015S. doi:10.1093/jn/130.4.1007S
20. Blachier F, Boutry C, Bos C et al. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3):814S-821S. doi:10.3945/ajcn.2009.27462S.
21. Battezzati A, Brillon DJ, Matthews DE. Oxidation of glutamic acid by the splanchnic bed in humans. // *American Journal of Physiology*. 1995;269(2Pt1):269-276. doi:10.1152/ajpendo.1995.269.2.E269.
22. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. // *Amino Acids*. 2009;37(1):1-17. doi:10.1007/s00726-009-0269.
23. Ayupova R, Aralbaeva A, Lesova Zh. Estimation of influence monosodium glutamate on the condition of cellular membranes. *Estestvenny`e i matematicheskie nauki v sovremennom mire*. 2015;28:42-47. (in Russian).
24. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache?: a systematic review of human studies. // *The Journal of Headache and Pain*. 2016;17:54. doi:10.1186/s10194-016-0639-4.
25. Husarova V, Ostatnikova D. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: a review. // *JMED Research*. 2013; Article ID608765. doi:10.5171/2013.608765.
26. Onaolapo OJ, Onaolapo AY, Akanmu MA et al. Evidence of alterations in brain structure and antioxidant status following 'low-dose' monosodium glutamate ingestion. // *Pathophysiology*. 2016;23(3):147–156. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.05.001.
27. Kohan AB, Yang Q, Xu M et al. Monosodium glutamate inhibits the lymphatic transport of lipids in the rat. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(4):648–654.
28. Hussein UK, Hassan NE-HY, Elhalwagy MEA et al. Ginger and Propolis Exert Neuroprotective Effects against Monosodium Glutamate-Induced Neurotoxicity in Rats. // *Molecules*. 2017;22(11):1928.
29. Magerowski G, Giacona G, Patriarca L et al. Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and food choice. // *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(10):2009-2016.
30. Ohguro H. Too much MSG could cause blindness. // *Journal of Experimental Eye Research*. 2001;75: 307-315.
31. Falalieieva TM, Kukhars'kyi VM, Berehova TV. Effect of long-term monosodium glutamate administration on structure and functional state of the stomach and body weight in rats. // *Fiziol Zh*. 2010;56(4):102-110. (in Ukrainian).
32. Hermanussen M, Garcia AP, Sunder M et al. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite. // *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(1):25-31.
33. Hordiienko LP, Falalieieva TM, Berehova TV et al. Activity of Ornithine Decarboxylase and α -amylase in Rats' Salivary Gland Tissues under Monosodium Glutamate-Induced Obesity. // *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2013;3(1(102)):52-57. (in Ukrainian).
34. Boutry C, Matsumoto H, Airinei G et al. Monosodium glutamate raises antral distension and plasma amino acid after a standard meal in humans. // *AJP-Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300:137-145. doi:10.1152/ajpgi.00299.2010.
35. Falaleeva TM, Samonina GE, Beregovaya TV et al. The influence of glyprolines on structure and functional state of stomach and body weight in rats during long-term monosodium glutamate feeding. // *Fizika zhivogo*. 2010;18(1):154-159. (in Russian).
36. López-Miranda V, Soto-Montenegro ML, Uranga-Ocio JA, Vera G, Herradón E, González C. Effects of chronic dietary exposure to monosodium glutamate on feeding behavior, adiposity, gastrointestinal motility, and cardiovascular function in healthy adult rats. // *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(11):1559-70. doi: 10.1111/nmo.12653. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26303145
37. Torii K, Uneyama H, Nakamura E. Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption. // *J Gastroenterol*. 2013;48(4):442-451.
38. Nakadate K, Hirakawa T, Tanaka-Nakadate S. Small intestine barrier function failure induces systemic inflammation in monosodium glutamate-induced chronically obese mice. // *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019;44(6):587-594.
39. Martsynkevich EV, Kondrashova SB, Lukashenko TM. The effect of soy milk diet on the structural and functional status of rats colon during monosodium glutamate treatment. // *Problemy` zdorov`ya i e`kologii*. 2014;3(41):89-93. (in Russian).
40. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA et al. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. // *World of Medicine and Biology* 2020;1(71):232-235.

SUMMARY

MONOSODIUM GLUTAMATE (E621) AND ITS EFFECT ON THE GASTROINTESTINAL ORGANS (REVIEW)

Yachmin A., Yeroshenko G., Shevchenko K., Perederii N., Ryabushko O.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

The study of the mechanisms of the effect of various food additives on the human and animal organism is one of the most pressing problems today. The work of physicians, toxicologists, physiologists is aimed at studying the mechanisms of the toxic effect of food additives, as well as studying compensatory-adaptive reactions in response to their ingestion. Monosodium glutamate (E621) is widely used in marketing as a flavor enhancer and is added to many processed foods. Today, about 50% of store products contain this additive, while the average daily human consumption in industrialized European countries is approximately 0.3-1.0 g.

The purpose of this work is to analyze the literature data on the effect of monosodium glutamate on various organs and systems of the human body. The research used the bibliosemantic method of analyzing scientific publications. The article assesses 40 literary sources. Special attention is paid to the sources for the last 5 years (2016-2021).

This review of the scientific literature proves the importance of further study of food additives and their effect for the development of a scientifically based strategy for increasing the tolerance of humans and animals to xenobiotics by activating genetically fixed mechanisms, as well as by creating new perfect adaptogens.

Keywords: monosodium glutamate, rats, gastrointestinal organs.

РЕЗЮМЕ

ГЛУТАМАТ НАТРИЯ (E621) И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (ОБЗОР)

Ячминь А.И., Ерошенко Г.А., Шевченко К.В., Передерий Н.А., Рябушко Е.Б.

Полтавский государственный медицинский университет, Украина

Изучение механизмов воздействия различных пищевых добавок на организм человека и животных - актуальная проблема современности. Работа медиков, токсикологов, физиологов направлена на изучение механизмов токсического действия пищевых добавок и изучение компенсаторно-приспособительных реакций в ответ на попадание их в организм. Глутамат натрия (E621) широко используется в маркетинге как усилитель вкуса и добавляется во многие обработанные пищевые продукты. На сегодняшний день около 50% магазинных продуктов содержат эту добавку. Средняя дневная норма потребления глутамата натрия в ев-

ропейских промышленно развитых странах составляет примерно 0,3-1,0 г.

Цель исследования - анализ литературных данных о влиянии глутамата натрия на различные органы и системы организма человека. В ходе исследования использовался библиосемантический метод анализа научных публикаций. В статье представлена оценка 40 литературных источников. Особое внимание уделяется источникам за последние 5 лет (2016-2021 гг.).

Настоящий обзор научной литературы доказывает значимость дальнейшего изучения пищевых добавок и их влияния для разработки научно обоснованной стратегии повышения толерантности человека и животных к ксенобиотикам путем активации генетически фиксированных механизмов и создания новых совершенных адаптогенов.

რეზიუმე

ნატრიუმის გლუტამატი (E621) და მისი გავლენა საჭმლის მომწელებელი ტრაქტის ორგანოებზე (მიმოხილვა)

ა.იანჩინი, გ.ეროშენკო, კ.შევჩენკო, ნ.პერედერი, ო.რიაბუშკო

პოლტავის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ადამიანის და ცხოველების ორგანიზმზე სხვადასხვა კვებითი დანამატის გავლენის კვლევა თანამედროვეობის აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს. მედიკოსების, ტოქსიკოლოგების, ფიზიოლოგების მუშაობა მიმართულია საკვები დანამატების ტოქსიკური მოქმედების მექანიზმებისა და ორგანიზმში მათი მოხვედრის საპასუხოდ განვითარებული კომპენსაციურ-შემუშავებლობითი რეაქციების შესწავლაზე. ნატრიუმის გლუტამატი (E621) ფართოდ გამოიყენება მარკეტინგში, როგორც გემოს გამაძლიერებელი; იგი ემატება ბევრ გადაამუშავებულ საკვებ პროდუქტს. დღეს მაღაზიის პროდუქტების თითქმის 50% შეიცავს ამ დანამატს. ნატრიუმის გლუტამატის მოხმარების დღიური ნორმა ევროპის განვითარებულ ქვეყნებში შეადგენს დაახლოებით 0,3-1,0 გრამს.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ლიტერატურის მონაცემების ანალიზი ნატრიუმის გლუტამატის გავლენის შესახებ ადამიანის ორგანიზმის სხვადასხვა ორგანოსა და სისტემაზე. კვლევის დროს გამოყენებული იყო სამეცნიერო პუბლიკაციების ანალიზის ბიბლიოსემანტიკური მეთოდი. სტატიაში მოცემულია ლიტერატურის 40 წყაროს შეფასება. განსაკუთრებული ყურადღება დათმობილია ბოლო 5 წლის (2016-2021 წწ.) წყაროებისათვის.

წარმოდგენილი სამეცნიერო მიმოხილვა ადასტურებს საკვები დანამატების და მათი გავლენის შემდგომი კვლევის მნიშვნელობას ადამიანისა და ცხოველების ტოლერანტობის მომატების სტრატეგიის შემუშავების მიზნით ქსენობიოტიკების მიმართ გენეტიკურად ფიქსირებული მექანიზმების აქტივაციის და ახალი, სრულყოფილი ადაპტოგენების შექმნის გზით.

ПРАВОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЭКСПЕРТА-ПСИХИАТРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

¹Кравчук О.В., ¹Налуцишин В.В., ²Балан М.В., ³Осмолян В.А., ³Домбровская Е.Н.

¹Хмельницкий университет управления и права им. Леонида Юзькова;

²Специализированная прокуратура в военной и оборонительной сфере Западного региона Украины;

³Хмельницкий кооперативный торгово-экономический институт, Украина

Процессы демократизации, которые осуществляются в Европейском Союзе, усиление охраны прав и законных интересов граждан Украины и Грузии касаются всех отраслей нашей жизни, всех направлений деятельности государственных органов. Одно из этих направлений – обеспечение физического и психического здоровья украинского и грузинского народа. В наше время правовому обеспечению деятельности медицинских и научных заведений в этой области (например, психиатрической) уделяется усиленное внимание.

Вместе с тем, психиатрия может оказаться довольно удобным инструментом для избегания уголовной ответственности, а в связи с этим в психиатрических больницах могут оказаться психически здоровые люди, которые скрываются от правосудия [5].

С 1 апреля 2020 года в Украине начался второй этап медицинской реформы, который задел и психиатрическую область. Новое финансирование «деньги за пациентом», а не традиционная субвенция, не поддерживают специализированные клиники, по причине уменьшения бюджета в несколько раз. Однако изменения в психиатрии – это не только про финансирование, но также про монополию, подход к пациентам и их права [8], а также права врачей-психиатров, что требует от правоведов, медицинских работников и законодателей всех стран разработки и применения новых криминалистических и психиатрических методов сбора доказательной базы по совершенному преступлению, для дальнейшего использования полученной информации для проведения эффективного расследования, установления и привлечения виновных лиц к ответственности.

Назначение и проведение судебно-психиатрической экспертизы выступает специфическим явлением судебно-следственной деятельности, при которой правовой оценки поддается не только подэкспертный, но и квалификационно-правовые аспекты профессиональной деятельности врача-психиатра (эксперта), который проводит эту экспертизу. Именно эта специфика требует от судебных, правоохранительных органов и экспертов-психиатров усовершенствования уже существующих, разработку и применение новых медико-правовых способов и методов получения доказательной базы, перечня правовых гарантий и обязанностей, формировании своеобразного правового «щита» для врача-психиатра, который проводит судебно-психиатрическую экспертизу с целью получения наиболее достоверной и правдивой информации без какого-либо противоправного и незаконного влияния на служебные полномочия эксперта-психиатра.

Вышеизложенное возлагает особую ответственность на правоохранительные органы по качественному сбору доказательной базы, а как следствие – легитимного досудебного и судебного расследования уголовных правонарушений, что не представляется возможным без сурового соблюдения процедуры законности и учета медицинских характеристик психиатрических больных, которые могут подозреваться в

совершении преступления, в чем и состоит актуальность проблемы.

Анализ последних исследований и публикаций. Проведенный анализ [1-18] показал, что ученые, теоретики и практики неоднократно исследовали деятельность правоохранительных органов по собиранию доказательной базы путем проведения медицинских экспертиз, а также судебно-следственных действий в этом направлении в целом и ее отдельные аспекты в частности. Рассмотрение процессуально-правовых и медицинских вопросов относительно новых возможностей выявления и собирания доказательной базы путем проведения судебно-психиатрической экспертизы требует детального исследования и анализа.

Целью исследования явилось на основании проведенного теоретического анализа и собственного практического опыта рассмотреть процессуально-правовые и медицинские вопросы новых возможностей выявления и собирания доказательной базы путем проведения судебно-психиатрической экспертизы, четко обозначить правовое положение эксперта-психиатра при проведении судебно-психиатрической экспертизы, а также обосновать необходимость эффективного сотрудничества работников следственных органов, суда и медицинской отрасли для качественного и объективного выполнения заданий уголовного производства Украины и Грузии, улучшения инновационной политики обеих стран.

Материал и методы. В ходе исследования использовались общенаучные и специальные методы исследования:

- диалектический метод направлен на доведение целостности уголовно-процессуальных и медицинских принципов обеспечения права на здоровье человека – подэкспертного, возможности их постоянного развития как результат непрерывного наполнения действующих законодательств Украины и Грузии новыми инновационными предложениями;

- методы анализа и синтеза, позволяющие определить сущность правовой нормы обязательного участия врача-психиатра (эксперта) при проведении судебно-психиатрической экспертизы в системах охраны здоровья и уголовно-процессуальной деятельности Украины и Грузии;

- системный метод для исследования сущности нормы обязательного участия врача-психиатра (эксперта) при проведении судебно-психиатрической экспертизы, имеющий свои структурные и логически связанные между собой элементы;

- компаративно-сравнительный метод – для выявления общих и отличительных особенностей правовой нормы обязательного участия врача-психиатра (эксперта) при проведении судебно-психиатрической экспертизы в законодательстве;

- функциональный метод – для выявления места и значения нормы обязательного участия врача-психиатра (эксперта) при проведении судебно-психиатрической экспертизы.

Результаты и обсуждение. Вопросы правового регулирования – одна из значимых проблем совершенствования медицинской (психиатрической) помощи при требовании

обязательного участия врача-психиатра при проведении судебно-психиатрической экспертизы. Поскольку, сохранение и укрепление здоровья человека (подэкспертного) выступает одним из определяющих направлений экономического развития и социального благополучия любого государства [2].

Эти нормы международного права закреплены не только во Всеобщей Декларации прав человека - Резолюции 217 А (III) Генеральной Ассамблеи ООН от 10 декабря 1948 года в статьях 7 - 8, где указано, что все люди равны перед законом и имеют право, без всякого различия, на равную защиту закона. Все граждане имеют право на равную защиту от какой бы то ни было дискриминации, нарушающей настоящую Декларацию, и от какого бы то ни было подстрекательства к такой дискриминации. А также: «Каждый человек имеет право на эффективное восстановление в правах компетентными национальными судами в случаях нарушения его основных прав, предоставленных ему конституцией или законом» [1]. Но и следуют из Принципов медицинской этики, относящихся к роли работников здравоохранения, в особенности врачей, в защите заключенных или задержанных лиц от пыток и других жестоких, бесчеловечных или унижающих достоинство видов обращения и наказания – Резолюция 37/194 Генеральной Ассамблеи ООН от 18 декабря 1982 года, где в Принципах 1 и 5 определено, что: «Работники здравоохранения, в частности врачи, обеспечивающие медицинское обслуживание заключенных или задержанных лиц, обязаны охранять их физическое и психическое здоровье и обеспечивать лечение заболеваний такого же качества и уровня, какое обеспечивается лицам, не являющимся заключенными или задержанными. Участие работников здравоохранения, в особенности врачей, в любой процедуре медицинского характера в отношении заключенного или задержанного лица является нарушением медицинской этики, если только оно не продиктовано сугубо медицинскими критериями как необходимое для охраны физического или психического здоровья или безопасности самого заключенного или задержанного лица, других заключенных или задержанных лиц или персонала охраны и не создает угрозы его физическому или психическому здоровью» [11].

Вышеуказанные нормы международного права нашли свое неминимое отображение и в нормах национального законодательства Украины и Грузии.

Так, практическая задача судебной психиатрии, являющейся одним из разделов психиатрии, сводится к проведению экспертиз по заданию следственных органов и суда и осуществлению мер медицинского характера, предусмотренных законом и направленных на предупреждение общественно опасных действий психических больных. Судебно-психиатрическая экспертиза, также как судебно-медицинская, криминалистическая и любая иная экспертиза, содействует органам правосудия в установлении истины по делу. Она помогает им решить вопросы, с кем имеют они дело: с преступником или с невменяемым, психически больным человеком; не подлежит ли осужденный к лишению свободы досрочному освобождению из-за психического заболевания из мест заключения; могут ли следователь и суд допросить свидетеля или потерпевшее лицо с теми или иными психическими дефектами и использовать их показания в качестве источника судебных доказательств. Такая экспертиза оказывается необходимой в уголовном и гражданском процессах при разрешении судом вопроса о дееспособности.

Руководящим принципом судебно-психиатрической экспертизы Украины и Грузии является ее объективность. В

системе права обеих государств отвергается состязательная экспертиза, имеющая место в ряде континентальных стран Южной и Северной Америки. В Украине и Грузии нет деления на экспертов обвинения и защиты. В своих суждениях врач-эксперт (эксперт-психиатр) независим от следственных органов, что служит лучшей гарантией объективности его выводов.

Судебно-психиатрическая экспертиза в Украине и Грузии находится в ведении органов здравоохранения. Ее осуществление возложено на психоневрологические учреждения – психиатрические больницы, психоневрологические институты и диспансеры. Министерствами здравоохранения Украины и Грузии в обязанность врачам-психиатрам вменяется проведение судебно-психиатрической экспертизы по постановлениям органов расследования и определениям суда. Для создания лучших условий проведения экспертизы при крупных психоневрологических больницах существуют специальные отделения судебно-психиатрической экспертизы.

Оперативное руководство судебно-психиатрической экспертизы в Украине и Грузии осуществляют Министерства здравоохранения обеих стран и отделы здравоохранения на местах.

Как правило, основные вопросы организации и порядок проведения судебно-психиатрической экспертизы регламентируются специальными инструкциями и законами. В Украине - это Закон Украины «Про психиатрическую помощь» [3] и в Грузии - Закон Грузии «О психиатрической помощи» [4].

На органы здравоохранения обеих стран возложена подготовка квалифицированных врачей-психиатров, которые могут быть использованы в качестве экспертов.

При некоторых обстоятельствах, предусмотренных законом, проведение психиатрической экспертизы является обязательным. Прежде всего это касается психического состояния обвиняемого или подозреваемого в тех случаях, когда возникает сомнение по поводу его психического здоровья в период инкриминируемого деяния или ко времени производства по делу для определения психического состояния свидетеля или потерпевшего в случаях, когда возникает сомнение в его способности правильно воспринимать обстоятельства, имеющие значение для дела, и давать о них правильные показания.

Ходатайствовать об экспертизе может сам обвиняемый, подозреваемый или потерпевший. Инициатива в ее назначении может исходить также от их родных.

При сомнении в психическом состоянии обвиняемого или подозреваемого, следователь или суд сами могут назначить психиатрическую экспертизу независимо от желания обвиняемого и наличия указанных ходатайств. Также может быть назначена самим судом или следователем экспертиза потерпевшего и свидетеля (чаще всего в связи с неправильным поведением или нелепыми показаниями и объяснениями по делу). Одним из оснований для сомнения в психической полноценности обвиняемого может быть отсутствие понятных поводов и мотивов преступления, а также особая жестокость его совершения.

В судебно-следственной практике существует позиционное «мнение», что при убийстве проведение психиатрической экспертизы следует считать обязательным по тем соображениям, что характер убийства и связанные с его совершением действия преступника нередко выходят за пределы обычных представлений о психически нормальном

человеке, особенно если речь идет об убийстве родителями детей или детьми родителей.

Однако жестокость совершенного преступления далеко не всегда свидетельствует о психическом заболевании. Поэтому тяжесть преступления сама по себе еще не является основанием для назначения психиатрической экспертизы, если нет иных данных, вызывающих сомнения в психической полноценности обвиняемого (подозреваемого). Поскольку болезненное состояние может возникнуть внезапно у человека, до того считавшегося практически здоровым. Для подтверждения факта, что имевшее место необычное психическое состояние носит болезненный характер, назначается психиатрическая экспертиза.

При необычайно жестоких преступлениях в области сексуальных взаимоотношений нередко возникает предположение о психической болезни совершившего этот поступок. Как следует из медицинской практики, поведение лиц с сексуальными аномалиями проявляется в разнообразных формах – в собирании предметов, вызывающих сексуальные ощущения, в жестоких насилиях и даже в убийстве под влиянием сексуального влечения в извращенной форме. Это наблюдается как у психически больных, так и у психически здоровых, но распушенных людей [17]. Такие дела обычно расследуются с участием эксперта-психиатра.

Подозрение о психической полноценности обвиняемых (подозреваемых), свидетелей и потерпевших возникает также в связи с их неправильным поведением, нелепыми поступками в период предварительного следствия или судебного рассмотрения дела. В частности, это может быть связано с их показаниями, носящими характер оговоров и самооговоров, или с сутяжным поведением, бесконечными необоснованными претензиями, жалобами, достигающими гиперболических размеров. Однако не всякое сутяжничество является патологическим, и не каждый сутяжник признается психически больным.

Частым поводом для назначения психиатрической экспертизы служит пребывание в прошлом в психиатрической больнице или под амбулаторным наблюдением врачей-психиатров. В таких случаях, прежде чем принять решение о назначении экспертизы, следствию необходимо получить из соответствующего медицинского учреждения документы, подтверждающие данный факт. Сам факт пребывания в больнице или посещение районного психиатра не позволяет судить о выраженной психической болезни, так как в психоневрологических больницах на лечении кроме психически больных находятся лица, не обнаруживающие психоза, например, невротики, психопаты, алкоголики.

Назначение психиатрической экспертизы, в случае наличия основания, содействует укреплению законности принимаемых решений в государстве.

Законодатель Украины и Грузии предоставляет право отказывать в назначении экспертизы, если следствие или суд найдет несущественными обстоятельства, о разъяснении которых поступило ходатайство от обвиняемого (подозреваемого) или потерпевшего, поскольку это затягивает судопроизводство. Согласно нашей точке зрения, малообоснованными, являются направления на психиатрическую экспертизу лиц, совершивших преступление в состоянии обычного алкогольного опьянения, только потому, что они ссылаются на забывание происшедшего.

В случаях, когда ходатайство о назначении психиатрической экспертизы отклонено, в соответствии со статьей 509 Уголовного процессуального кодекса Украины (далее УПК

Украины) [13] и статьей 144 Уголовно-процессуального кодекса Грузии (далее УПК Грузии) [14], основания отказа должны быть изложены в мотивированном определении или постановлении суда.

При проведении психиатрической экспертизы в распоряжение экспертов должны быть предоставлены материалы, касающиеся не только обстоятельств преступления, но и в достаточной степени характеризующие личность подэкспертного.

Врач-эксперт не может дать полноценное заключение на основании только одного обследования подэкспертного без ознакомления с материалами дела и без учета сведений, характеризующих его личность.

При оценке преступления следствию и суду необходимо глубокое изучение психологии обвиняемого. Особенно значимым является выявление образа мыслей у обвиняемого и таких характерологических особенностей, как жадность, жестокость, безволие, вспыльчивость, мстительность, эти же данные крайне необходимы и для эксперта-психиатра. Чем полнее они представлены в материалах дела, тем достовернее выводы психиатрической экспертизы. Отсутствие или неполнота таких данных может привести к неправильному экспертному заключению, поэтому при допросе свидетелей и собирании других доказательств по делу следователь, в соответствии с выдвинутыми требованиями эксперта-психиатра, не должен ограничиваться лишь вопросами о факте преступления и виновности обвиняемого (подозреваемого). Необходимо устанавливать данные, касающиеся характеристики личности обвиняемого (подозреваемого) на всех этапах жизни: раннего детства, школьных лет, периода самостоятельной работы. Нами рекомендуется выяснять, не было ли отставания в физическом и умственном развитии, когда подэкспертный начал ходить, говорить, не наблюдалось ли судорожных припадков и обмороков, травм, тяжелых инфекционных заболеваний, какая была успеваемость в школе, как формировался характер, часто ли менял профессию и места работы, проходил ли военную службу, поведение его в быту, семье и на работе, не наблюдались ли странности, если наблюдались, то в чем они выражались.

Врачу-эксперту следует знать, не склонен ли подэкспертный к употреблению алкоголя. Необходимо уточнить, был ли он судим в прошлом и за что. Важно особо обстоятельно собрать сведения о лицах, которые в прошлом находились в психиатрической больнице. В этих случаях нужно установить, когда началось заболевание, в чем проявлялось, в каком лечебном учреждении находился подэкспертный, длительность пребывания, диагноз, какое лечение проводилось и течение заболевания после лечения. Для этого должна быть получена соответствующая медицинская документация (подробные выписки из историй болезни, их копии или даже подлинники).

Для эксперта-психиатра крайне важны сведения, касающиеся психического состояния и поведения лица в период совершения опасного деяния, а также до его совершения и непосредственно после него. Особенно ценны эти данные, если есть подозрение, что опасное деяние было совершено во временном расстройстве психической деятельности. Свидетельские показания о поведении подэкспертного в тот период, о его высказываниях, внешнем облике, последующей реакции необходимы для обоснования выводов эксперта.

При этом нужно иметь в виду, что некоторые лица, дающие сведения, а также и сам подэкспертный могут пре-

увеличивать или извращать данные по делу и представлять их в выгодном для подэкспертного свете. Поэтому нами рекомендуется получаемые сведения по возможности документально подкреплять справками, характеристиками, медицинской документацией.

Все важные для суждения о психическом состоянии подозреваемого (обвиняемого) сведения следователь должен собирать путем опроса не только подозреваемого (обвиняемого), но и его родственников, близких знакомых и других лиц.

Необходимые медицинские материалы об испытуемом (истории болезни, справки, анализы и пр.) должны быть собраны и приобщены к делу лицом, назначившим экспертизу. Поэтому назначение психиатрической экспертизы сразу же после задержания или на ранних этапах досудебного следствия, когда еще не собраны необходимые материалы, может привести к неправильным, ошибочным выводам.

По данному вопросу в законодательстве Украины (статья 509 УПК Украины) имеются следующие указания относительно обоснованного назначения экспертного исследования: «...Во время уголовного производства будут установлены обстоятельства, которые дают основания считать, что лицо во время совершения общественно-опасного деяния было в невменяемом или ограниченно вменяемом состоянии или совершило уголовное правонарушение в вменяемом состоянии, но после его совершения заболело на психическую болезнь, которая лишает ее возможности осознавать свои действия или руководить ими». То есть, направление лица на судебно-психиатрическую экспертизу допускается лишь при наличии достаточных данных, указывающих, что именно это лицо совершило общественно опасное деяние, по поводу которого возбуждено уголовное преследование и ведется расследование.

Законодатель Грузии (статьи 180 и 181 УПК Грузии) указал, что: «...При наличии обоснованного предположения, что обвиняемый в момент совершения преступления был невменяемым или стал невменяемым после совершения преступления, и интерес публичной безопасности требует его изоляции в медицинском учреждении, суд по месту производства следствия по ходатайству прокурора или адвоката выносит определение о помещении лица в государственное медицинское учреждение...Обвиняемый может быть помещен в медицинское учреждение для производства экспертизы на срок, не превышающий 20 дней. В исключительных случаях на основании заключения врачей, которые производят стационарную экспертизу, этот срок может быть продлен определением суда еще на 10 дней. Дальнейшее продление срока не допускается даже при согласии на то лица, помещенного в медицинское учреждение... Общий срок пребывания на стационарной экспертизе не должен превышать 2 месяцев».

В соответствии с законодательством Украины и Грузии эксперт приглашается в случаях, когда при производстве дознания, досудебного следствия и при судебном разбирательстве необходимы специальные познания в науке, технике, искусстве или ремесле.

Судебно-психиатрическим экспертом может быть только лицо, имеющее звание врача и специализацию по психиатрии.

В качестве судебно-психиатрических экспертов обычно привлекаются врачи, обладающие клиническим психиатрическим опытом, работающие в лечебных психоневрологических учреждениях (психиатрических больницах и клиниках, психоневрологических диспансерах, специальных психоневрологических институтах).

Степень квалификации эксперта-психиатра определяется научными познаниями, стажем работы в лечебном психиатрическом учреждении и наличием практического экспертного опыта. Он, на нашу точку зрения, должен также знать основы уголовного и уголовно-процессуального права.

Следует считать обоснованным отказ врача-непсихиатра от проведения судебно-психиатрической экспертизы из-за некомпетентности в этой области медицинских знаний. По тем же соображениям, обоснованным является отвод врача-непсихиатра, вызванного в качестве психиатрического эксперта.

Поводом для отвода эксперта являются и другие причины, предусмотренные уголовно-процессуальным законодательством Украины и Грузии, в частности если врач является родственником подэкспертного, если он находился или находится в служебной или иной зависимости от подозреваемого (обвиняемого), потерпевшего, гражданского истца или гражданского ответчика, если он лично, прямо или косвенно, заинтересован в деле.

Обязанности и права эксперта определены законом обеих стран (статья 69 УПК Украины и статья 52 УПК Грузии). Ознакомившись с обстоятельствами дела, обследовав подэкспертного, эксперт обязан дать объективное заключение по вопросам, поставленным перед ним лицом, производящим дознание, следователем, прокурором или судом.

Эксперт обязан также явиться по вызову следствия и суда. В случае неявки или уклонения без уважительных причин, а также отказа от исполнения своих обязанностей эксперт несет ответственность. Если предоставленные эксперту материалы недостаточны для дачи заключения, он в письменной форме сообщает органу, назначившему экспертизу, о невозможности дать заключение с указанием, какие именно материалы или документы необходимы для производства экспертизы.

Эксперт имеет право с разрешения следственных органов ознакомиться с обстоятельствами дела, относящимися к предмету экспертизы, выяснение которых необходимо для дачи заключения. С материалами дела при судебно-психиатрической экспертизе он должен быть ознакомлен заблаговременно, еще до составления выводов экспертизы, и в наиболее полном объеме, а в некоторых случаях и со всем делом.

С разрешения лица, производящего дознание, следователя и прокурора эксперт вправе присутствовать при производстве допросов и других следственных действий и задавать допрашиваемым вопросы, относящиеся к предмету экспертизы. В случаях, когда имеющихся в деле материалов недостаточно, эксперт может просить о вызове свидетелей и других лиц (родителей, близких), которые могли бы сообщить интересующие его сведения, касающиеся образа жизни и поведения испытуемого.

Судебно-психиатрический эксперт не имеет права разглашать известные ему следственные материалы по делу и данные, полученные при судебно-психиатрической экспертизе, и сообщает их только следственным и судебным органам по требованию последних.

За разглашения данных досудебного следствия или дознания и данных экспертизы без разрешения прокурора, следователя и лица, производившего дознание, эксперт несет ответственность согласно нормам Уголовного кодекса Украины (статья 70 УПК Украины, статья 387 Уголовного кодекса Украины [15]) и Грузии (статья 104 УПК Грузии, статья 374 Уголовного кодекса Грузии [16]) соответственно.

Об ответственности за дачу заведомо ложного заключения (статья 385 Уголовного кодекса Украины, статья 370 Уголовного кодекса Грузии), за отказ или уклонение от дачи показаний (статья 385 Уголовного кодекса Украины, статья 371 Уголовного кодекса Грузии), а также за разглашение материалов дела и выводов экспертизы эксперт должен быть предупрежден, о чем от него отбирается подписка.

Уголовное законодательство Украины и Грузии предусматривает наказание также за понуждение эксперта к даче ложного заключения либо подкуп его.

Если экспертиза проводится экспертной комиссией и все члены пришли к единому выводу, то составляется общее заключение, изложенное одним из экспертов и подписанное всеми. Если между экспертами возникли разногласия, то каждый из них дает отдельное заключение. За правильность экспертного заключения каждый из участников комиссии несет равную ответственность.

Как указано выше - по результатам проведения судебно-психиатрической экспертизы врачом-психиатром (экспертом) составляется заключение.

Касаясь изложения выводов судебно-психиатрической экспертизы, С.С. Корсаков писал: «Заключение эксперта должно быть обстоятельно мотивировано, при чем следует предвидеть могущие быть сделанными возражения. В своем изложении врач должен пользоваться простым и ясным литературным языком, употребляя лишь в необходимости малопонятные термины и то поясняя их значение. Это необходимо ввиду того, что его мнение должно быть хорошо усвоено судьями, сторонами и присяжными. Следует избегать излишних экскурсий в специальную литературу; изложение не должно иметь лекционного характера. Правда, во многих случаях мнение эксперта должно быть результатом очень серьезного и продолжительного изучения обстоятельств и литературы данного предмета; оно часто есть серьезное научное исследование, но по своему характеру оно носит особую ему присущую форму» [6].

Эти слова могут служить обязательным правилом изложения заключительной части судебно-психиатрического акта. Ответы эксперта должны быть четкими и ясными. Противоречивые, путанные, двусмысленные и неправильные формулировки заключения, не вытекающие из материалов дела и данных исследования испытуемого, не помогают правосудию, а осложняют его работу и могут быть источником судебной ошибки.

По вопросу о том, должно ли заключение эксперта-психиатра быть категорическим (утвердительным или отрицательным) или же оно может быть также и предположительным, в медицинской и судебно-следственной практике существуют разные точки зрения.

Так, большинство юристов и экспертов считают, что заключение экспертов должно быть только категорическим – утвердительным или отрицательным. При невозможности дать такое заключение эксперт обязан отказаться от него, убедительно мотивировав отказ.

Это требование, предъявляемое к любому виду экспертизы, распространяется и на судебно-психиатрическую экспертизу. Условные и предположительные заключения недопустимы. Они вредно отражаются на расследовании и рассмотрении дела. Кроме того, подобные заключения позволяют эксперту избежать в наиболее сложных случаях ответа на прямо поставленный вопрос.

Отказ от категорического ответа может быть обусловлен

неполнотой следственных данных, невозможностью полного и всестороннего обследования подэкспертного, а также недостаточностью знаний и квалификации эксперта. После отказа от заключения следствие и суд обычно принимают меры к устранению указанных причин и назначают новую экспертизу.

На практике, в случаях, когда отказ от дачи категорического заключения обусловлен недостаточной компетенцией врача в области психиатрии, новая экспертиза назначается в ином составе с участием более квалифицированных психиатров.

Однако в психиатрической экспертной практике встречаются случаи, когда предположительные выводы следует считать допустимыми. Так, при посмертной экспертизе, особенно если собранные следствием данные о самоубийце и его психическом состоянии очень скудны и пополнить их не представляется возможным, следовательно, категорическое заключение обосновать нечем, остается единственная возможность дать лишь предположительные выводы. Однако, на нашу точку зрения, предположение не может быть голословным и произвольным. Его, так же, как и достоверное заключение, необходимо научно обосновать. Оно должно базироваться на правильной оценке фактического материала, на объективных данных.

Вместе с тем заключение экспертизы может оказаться необоснованным: из-за недостаточного знакомства экспертов-психиатров с материалами уголовного дела, неполного обследования подэкспертного, плохого изложения в акте данных, полученных в процессе психиатрического обследования подэкспертного, из-за путаных и противоречивых выводов. Всякого рода предположительные выводы служат поводом для признания экспертизы неполной, влекущей назначение новой экспертизы.

Не может быть признано полноценным заключение психиатрической экспертизы и в тех случаях, когда есть явное несоответствие или противоречие между описательной частью акта и выводами, не только не вытекающими из данных обследования, но и явно противоречащими им.

Поскольку задачей новой (повторной) экспертизы является проверка правильности ранее данных заключений, то экспертная комиссия в этих случаях должна быть более компетентной и состоять из более квалифицированных специалистов.

На нашу точку зрения состав экспертной комиссии для проведения новой (повторной) экспертизы должен комплектоваться следователем или судом путем персонального подбора экспертов, или руководителем психиатрического учреждения, или органами здравоохранения.

Мы считаем, что в некоторых случаях следователь, прокурор или суд, назначая повторную экспертизу, могут указывать, что она должна быть проведена комиссией, состоящей из новых экспертов, с включением в нее прежнего состава всей комиссии или ее части, т. е. в расширенном составе. Состав комиссии должен специально быть оговорен в постановлении.

Возникающие у следователя или суда сомнения, связанные с нечеткостью неясностью формулировок и мелких недочетов и неточностей в заключении, в некоторых случаях могут быть исправлены и дополнены без новой (повторной) экспертизы, путем дополнительных разъяснений экспертов при их допросе.

Таким образом, заключение судебно-психиатрической экспертизы дает суду возможность установить вменяемость

или невменяемость, наличие или отсутствие психической болезни и в зависимости от этого разрешить вопрос о наличии или отсутствии вины лица, совершившего общественно опасное деяние, и о возможности применения наказания или медицинских мер.

Заключение эксперта проверяется и оценивается в совокупности со всеми обстоятельствами дела. Исследуя его, следственные органы и суд устанавливают, можно ли считать экспертные выводы полными и обоснованными, вытекают ли они из материалов дела и данных психиатрического обследования, правильно ли использованы экспертами свидетельские показания и другие доказательства по делу.

Деятельность врача нуждается в правовой охране – это в интересах не только самого врача, но и подэкспертного в уголовном процессе. Нельзя повторять ошибок, когда, в частности, под дамокловым мечом угрозы следователя, прокурора, суда диспансерное наблюдение, например, больного шизофренией становилось практически почти пожизненным [10].

Говоря о разработке и создании нового, более совершенного закона о психиатрической помощи, естественно, необходимо иметь в виду, что он должен соответствовать современному уровню и взятым на себя нашими странами международным обязательствам; при разработке закона необходимо учитывать исторический аспект и современные тенденции, чтобы не повторять пройденных этапов и ошибок, поскольку содержание законодательства в области медицинской помощи имеет длительную историю и эти тенденции подвергались неоднократно изменениям.

При этом нельзя не обратить внимания, что основные изменения, с нашей точки зрения, должны касаться стержневого для всего законодательства в области медицинской помощи вопроса – обеспечения в возможно более полном объеме выполнения как медицинских, клинико-социальных – с одной стороны, так и правовых задач, с другой стороны. Это вопрос, с учетом специфики психиатрии, является наиболее сложным.

Однако, не следует проводить безоговорочную ориентацию на модели разных отраслей права современного Мира, поскольку последнее векторное направление научно-законодательной мысли может произвольно привести к «криминализации» медицинской (психиатрической) правозащитной системы.

Подводя итоги в данной статье, считаем необходимым акцентировать внимание законодателей на возможности дальнейших разработок и внесение в уголовно-процессуальные нормы Украины и Грузии изменений, которые будут указывать на обязательное, а не альтернативное правовое обеспечение врача-эксперта на этапах досудебного и судебного следствия.

Кроме того, считаем правовой необходимостью расширить права и обязанности медицинского работника в случае его участия в судебно-следственных действиях по получению доказательств, а именно: во время проведения судебно-психиатрической экспертизы. Указанное улучшило бы реализацию уголовно-процессуального законодательства обеих стран, соблюдение прав и обязанностей участников процесса, реализации международных норм и принципов права.

Поэтому новый закон о психиатрической помощи должен обязывать ведомства, разрабатывающие соответствующие нормы права, регулярно пересматривать международные

правила и требования к формированию и разработке каких-либо законодательных норм, затрагивающие права и интересы подэкспертного; вносить своевременные поправки и изменения – с учетом имеющихся и появляющихся новых научных данных, накопившегося опыта или организовав специальные исследования – с целью реализации прав подэкспертных лиц на возможно более широкое участие в различных сферах человеческой деятельности.

С учетом этих обстоятельств, исследовательским объектом стает довольно широкое и насыщенное многочисленными детерминантами проблемное поле. Оно включает в себя комплекс взаимосвязанных явлений и процессов, которые происходят в разных сферах жизни общества, а также разнообразные характеристики и проявления природы человека [7].

Весомой проблемой в решении этого вопроса является также отсутствие постоянной Концепции построения новой национальной системы здравоохранения Украины, медлительность проведения медицинской реформы, начатой только в 2017 г., и отказ от советской централизованной системы управления охраной здоровья населения [18, с. 143], а также медлительность совершенствования нормативно-правового закрепления этапов проведения медицинской реформы в Украине [12] и как результат : несовершенство и несоответствие новым реалиям жизни конституционно-правового закрепления гарантий реализации права человека на здоровье [9].

Таким образом, в современных уголовно-процессуальных законах Украины и Грузии отражены усилия законодателей разрешить противоречие между необходимостью современного оказания помощи и стремления к наиболее полному обеспечению охраны прав исследуемых лиц при проведении судебно-психиатрической экспертизы, которые, в силу несовершенности своей правовой природы, требуют пересмотра, корректировки и последующего внесения изменений, направленные на расширение прав не только исследуемого, но и врача.

В качестве выводов к статье укажем, что на нашу точку зрения, правовые и медицинские аспекты участия врача в судебно-следственных действиях, а именно: при получении доказательственной базы путем проведения судебно-психиатрической экспертизы – есть довольно специфическое явление психиатрической и уголовно-процессуальной деятельности, которая требует своего глубокого и тщательного изучения. Именно эта особенность, а также неуклонный рост преступности в мире, в связи с этим возрастание желаний стран Европейского Союза усовершенствовать правовую систему своих государств путем реформирования законодательства, требуют от правоведов, медицинских работников и законодателей всех стран разработки и применения новых криминалистических и психиатрических методов сбора доказательственной базы совершения преступления для дальнейшего использования их при проведении эффективного расследования, установления и привлечения виновных лиц к ответственности.

Принимая во внимание наличие недостатков в этой сфере процессуально-правовой деятельности обеих стран (Украины и Грузии) считаем актуальными дальнейшие исследования соответствующей направленности, так как последние будут создавать перспективы теоретических и практических наработок, и будут способствовать решению проблемных вопросов на этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всеобщая Декларация прав человека - Резолюция 217 А (III) Генеральной Ассамблеи ООН от 10 декабря 1948 года. URL: <http://www.un.org/>
2. Герц А. А. Источники правового регулирования отношений из предоставления медицинской помощи // А. А. Герц / «Университетские научные записки» журнал Хмельницкого университета управления и права / глава редакц. кол. Р.И. Кондратьев. – Хмельницкий, 2014. – Вып. № 3 (51) 2014. – 255 с.
3. Закон Украины «Про психиатрическую помощь» (от 22.02.2000 № 1489- III с изменениями и дополнениями от 20.12.2018) URL: <https://zakon.rada.gov.ua/>
4. Закон Грузии «О психиатрической помощи» (от 14.07.2006 №3451-вс, вступил в действие с 01.01.2007) URL: <https://www.matsne.gov.ge/>
5. Копанчук В. А., Туровец Ю. Н., Осмолян В. А. Принудительные меры медицинского характера как неотъемлемая часть правовой и медицинской реформы в государстве // Научно-практический журнал по проблемам конституционного, гражданского, уголовного, экологического и других отраслей права «Право.UA/Law.UA» / Специализированное издательство «ЮНЕСКО СОЦИО» / главный редактор О. М. Музычук – Львов, 2021. – Вып. № 2, 2021. – 188 с.
6. Корсаков С. С., Курс психиатрии, т. I, М., 1901, стр. 674
7. Малиновская Т. Н. Феноменология домашнего насилия в украинской правовой доктрине // Т. Н. Малиновская / Научно-практический журнал «Право.UA/Law. UA». Специализированное издательство «ЮНЕСКО СОЦИО» / главный редактор О.М. Музычук. – Львов, 2020. – Вып. № 2, 2020. – 188 с.
8. Модина О., Медреформа в психиатрии: все, о чем вы не знали / Радио Свобода. URL: <http://www.radiosvoboda.org/>
9. Назарко Ю.В. Гарантії реалізації права на охорону здоров'я в Україні та країнах Європейського Союзу. Юридичний часопис Національної академії внутрішніх справ. 2018 № 1 (15). С. 405-418.
10. Осмолян В. А., Домбровская Е. Н., Хорошенко О. В. Участие врача в допросе несовершеннолетнего лица как обязательная правовая норма в законодательстве // Ежемесячный научный журнал «Медицинские новости Грузии» / главный редактор Н. Пирцхалаишвили. – Вып. № 4 (313) Апрель 2021. – Стр. 186-192. URL: <http://www.geomednews.com/>
11. Резолюция 37/194 Генеральной Ассамблеи ООН от 18 декабря 1982 года. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua/>
12. Роханський А. Права людини в галузі охорони здоров'я. Українська Гельсінська спілка з прав людини. 07.03.2017. URL: <http://helsinki.org.ua/prava-lyudyny-v-haluzi-ohorony-zdorov-ya-a-rohanskyj/>
13. Уголовный процессуальный кодекс Украины от 05 июля 2012 года. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua/>
14. Уголовно-процессуальный кодекс Грузии от 09 октября 2009 года. URL: <http://www.matsne.gov.ge/>
15. Уголовный кодекс Украины от 05 апреля 2001 года. URL: <http://www.zakon.rada.gov.ua/>
16. Уголовный кодекс Грузии от 22 июля 1999 года. URL: <http://www.matsne.gov.ge/>
17. Фрейд З. «Я» и «Оно»: Сборник / Пер. с нем. – СПб.: Азбука, Азбука-Аттикус, 2019. – 288 с.
18. Шевченко А. Е., Кудин С. В., Светличный А. П., Коротун Е. Н., Загуменная Ю. А. Конституционные основы обе-

спечения права человека на здоровье: сравнительно-правовой аспект // Ежемесячный научный журнал «Медицинские новости Грузии» / главный редактор Н. Пирцхалаишвили. – Вып. № 3 (300) Март 2020. URL: <http://www.geomednews.com/>

SUMMARY

THE LEGAL STATUS OF A PSYCHIATRIC EXPERT DURING A FORENSIC PSYCHIATRIC EXPERTISE

¹Kravchuk O., ¹Nalutysyshyn V., ²Balan M., ³Osmolian V., ³Dombrovska E.I.

¹Leonid Yuzkov Khmelnytskyi University of Management and Law; ²Specialized prosecutor's office in the military and defense sphere of the Western Region of Ukraine, First deputy chief; ³Khmelnytskyi Cooperative Trade and Economic Institute, Ukraine

The purpose of the article is to determine the feasibility and necessity of the mandatory participation of a psychiatrist in the conduct of a forensic psychiatric examination under the legislation of Ukraine and Georgia. The task is to outline the ways of improving the norms of the criminal law of both countries in the legal and medical spheres based on the analysis of the norms of the Criminal Procedure Code of Ukraine and the Criminal Procedure Code of Georgia. It has been established that the constitutional provision of the right to human health (in particular the researched one) in Ukraine and Georgia is contained not only in the codes and medical legislation of both states, but also in a number of international legal acts that have been ratified by their parliaments. The analysis of the relevant norms carried out in the article revealed the imperfection of concepts and terms, methods and methods of implementing the norms that should reflect the specified right. The authors of the article found that the main problem of realizing the human right to full legal and medical protection in the conduct of forensic psychiatric examination, as well as in the exercise of the rights and duties of an expert psychiatrist, is the lack of a clear procedure for the participation of a doctor in the conduct of judicial and investigative actions. Scientific research has established that the Criminal Procedure Code of Ukraine, the Criminal Procedure Code of Georgia and methodological recommendations regarding the participation of a psychiatrist in carrying out procedural measures to collect evidence in the commission of a crime have common features, wording and requirements. The authors of the article revealed that the requirements of international legal norms and a certain specificity of the situation for conducting a forensic psychiatric examination dictate the need to amend the criminal procedural legislation of Ukraine and Georgia. Changes in the legislation of these countries should be aimed at a clearer formulation of the basic concepts and terms of the doctor's participation in the conduct of judicial and investigative actions. These new norms of the law will act as a guarantee for the realization of the right to health, meet the basic international principles and requirements in the field of health care and law.

Keywords: legal status of a psychiatric expert, the Criminal Procedure Code of Georgia, the Criminal Procedure Code of Ukraine, psychiatric examination, the legislation of Ukraine, the legislation of Georgia, psychiatric expertise, psychiatrist.

РЕЗЮМЕ

ПРАВОВОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЭКСПЕРТА-ПСИХИАТРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

¹Кравчук О.В., ¹Налуцишин В.В., ²Балан М.В.,
³Осмолян В.А., ³Домбровская Е.Н.

¹Хмельницкий университет управления и права им. Леонида Юзькова; ²Специализированная прокуратура в военной и оборонительной сфере Западного региона Украины; ³Хмельницкий кооперативный торгово-экономический институт, Украина

Целью исследования является на основе компаративно-правового исследования общих и отличительных черт норм уголовно-процессуального законодательства Украины и Грузии относительно возможного участия врача при проведении процессуальных действий, направленных на сбор доказательственной базы по совершенному преступлению, определить целесообразность и необходимость обязательного участия врача-психиатра при проведении судебно-психиатрической экспертизы. Задача – на основании анализа норм Уголовного процессуального кодекса Украины и Уголовно-процессуального кодекса Грузии и с учетом специфики психики психиатрических больных, ограниченности правовых норм относительно врачей-психиатров при осуществлении ими своих профессиональных обязанностей, неимплементованность правовых позиций - наметить пути усовершенствования норм уголовно-правового законодательства обеих стран в этой сфере. Установлено, что конституционное обеспечение права на здоровье человека, в частности, исследуемого, подэкспертного в Украине и Грузии содержится не только в кодексах и медицинском законодательстве обеих государств, но и в ряде международно-правовых актах, которые ратифицированы парламентами; проведенный анализ соответствующих норм выявил несовершенство дефиниций понятий и терминов, способов и методов реализации норм, которые должны отражать указанное право. Установлено, что проблемой реализации права исследуемого на полную правовую и медицинскую защиту при проведении судебно-психиатрической экспертизы, а также реализация прав и обязанностей эксперта-психиатра при проведении последней является отсутствие четкой имплементации в уголовно-процессуальных нормах государств участия врача при проведении судебно-следственных действий, которые направлены на сбор доказательственной базы по преступлению.

Установлено, что Уголовно-процессуальные кодексы, а также методические рекомендации Украины и Грузии относительно участия врача-психиатра при проведении процессуальных мероприятий по сбору доказательственной базы совершения преступления, в частности проведение судебно-психиатрической экспертизы, имеют общие черты, формулировки и требования. Выявлено, что требования международно-правовых норм и определенная специфика ситуации по проведению судебно-психиатрической экспертизы, а также отсутствие четко прописанных правовых норм участия врача-психиатра при сборе доказательственной базы диктуют необходимость внесения изменений в уголовно-процессуальное законодательство Украины и Грузии, направленных на более четкую формулировку дефиниций

основных понятий и терминов привлечения и обязательного участия врача при проведении судебно-следственных действий. Вышеприведенные изменения выступают гарантом реализации права на здоровье человека и отвечают основным международным принципам и требованиям в сфере здравоохранения и права.

რეზიუმე

ფსიქიატრ-ექსპერტის სამართლებრივი სტატუსი სასამართლო-ფსიქიატრიული ექსპერტიზის დროს

¹ო. კრავჩუკი, ¹ვ. ნალუციშინი, ²მ. ბალანი,
³ვ. ოსმოლიანი, ³ე. დომბროვსკაია

ზმელნიცკის ლეონიდ იუზკოვის სახ. მენეჯმენტის და სამართლის უნივერსიტეტი; ²სპეციალიზებული პროკურატურა უკრაინის დასავლეთ რეგიონის სამხედრო და თავდაცვის სფეროში; ³ზმელნიცკის კოოპერატიული სავაჭრო-ეკონომიკური ინსტიტუტი, უკრაინა

სტატიის მიზანია განსაზღვროს ფსიქიატრის სავალდებულო მონაწილეობის მიზანშეწონილობა და აუცილებლობა სასამართლო და ფსიქიატრიული ექსპერტიზის ჩატარებაში უკრაინისა და საქართველოს კანონმდებლობით, ხოლო ამოცანაა - გამოიკვთოს ორივე ქვეყნის სისხლის სამართლის ნორმების გაუმჯობესების გზები იურიდიულ და სამედიცინო სფეროებში უკრაინის და საქართველოს სისხლის სამართლის საპროცესო კოდექსების ნორმების ანალიზის საფუძველზე. დადგინდა, რომ ადამიანის ჯანმრთელობის უფლების კონსტიტუციური დებულება უკრაინისა და საქართველოში შეიცავს არა მხოლოდ ორივე სახელმწიფოს კოდექსებს და სამედიცინო კანონმდებლობას, არამედ, მთელ რიგ საერთაშორისო სამართლებრივ აქტებს, რომლებიც რატიფიცირებულია მათი პარლამენტების მიერ. შესაბამისი ნორმების ანალიზმა გამოავლინა კონცეფციებისა და ტერმინების არასრულყოფილობა, ნორმების განხორციელების და მეთოდები, რომლებიც უნდა ასახავდეს მითითებულ უფლებას. სტატიის ავტორებმა დაადგინეს, რომ სასამართლო ფსიქიატრიული ექსპერტიზის ჩატარებისას, ასევე ექსპერტი ფსიქიატრის უფლებებისა და მოვალეობების განხორციელებისას ადამიანის სრული სამართლებრივი და სამედიცინო დაცვის უფლების რეალიზაციის მთავარი პრობლემა არის სასამართლო და საგამომიებო მოქმედებების ჩატარებაში ექიმის მონაწილეობის მკაფიო პროცედურა. სამეცნიერო კვლევამ დაადგინა, რომ უკრაინის და საქართველოს სისხლის სამართლის საპროცესო კოდექსები და მეთოდოლოგიური რეკომენდაციები მიმართულია ფსიქიატრის მონაწილეობაზე დანაშაულის ჩადენაში მტკიცებულებების შეგროვების საპროცედურო ღონისძიებების გატარებაში, აქვს საერთო მახასიათებლები, ფორმულირება და მოთხოვნები. სტატიის ავტორების მიერ გამოვლენილია საერთაშორისო სამართლებრივი ნორმების მოთხოვნები და სიტუაციის გარკვეული სპეციფიკა სასამართლო ფსიქიატრიული ექსპერტიზის ჩატარებლად მოითხოვს უკრაინისა და საქართველოს სისხლის სამართლის საპროცესო კანონმდებლობის შეცვლას. ამ ქვეყნების კანონმდებლობაში ცვლილებები

მიმართული უნდა იყოს სასამართლო და საგამოძიებო პროცედურებში ექიმის მონაწილეობის ძირითადი პირობების უფრო მკაფიოდ ჩამოყალიბებაზე. კანონის

ეს ახალი ნორმები დააკმაყოფილებს ძირითად საერთაშორისო პრინციპებსა და მოთხოვნებს ჯანდაცვისა და სამართლის სფეროში.

THE HUMAN RIGHT TO QUALITY MEDICAL CARE: CHANGING THE PARADIGM OF INTERNATIONAL COOPERATION BETWEEN STATES AND INTERACTION OF PUBLIC AUTHORITIES AND LOCAL SELF-GOVERNMENT IN FOREIGN COUNTRIES

Deshko L., Lotiuk O., Sinkevych O., Kravtsova Z., Kudriavtseva O., Cherniak I.

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

The objective necessity for international cooperation in the field of healthcare is explained by importance of this type of activity for humanity. In particular, its results have played, still play and will do an important role when solving global problems of mankind (epidemics of plague, typhus, cholera, etc., pandemics caused by influenza viruses (H1N1, H3N2, H2N2) and highly pathogenic avian influenza strains like H5N1, H7N3, coronavirus SARS-CoV-2 and others, keeping international peace and security in the world), as well as ensuring overall sustainable development. The Covid-19 pandemic has catalyzed radical paradigm shift within international healthcare cooperation, along with changes in mechanisms of interaction between public authorities and local governments, since new international legal requirements have been established for national healthcare systems.

The deepening into legal science discussions on the evolution of the purpose of international legal cooperation in health care, the range of its subjects, the main levels of implementation of multilateral activities in healthcare, the institutional element of the mechanism of international cooperation, the implementation of new international legal requirements for national health systems have been in greater demand recently. The grounding for immersion into such discussions was founded in the works of scientists like T. Antsupova, M. Belenger, S. Buletsa, L. Deshko, M. Medvedeva, and others. At the same time, they had been carried out before the Covid-19 pandemic occurred: all of them had never covered the way it affected the above issues.

The purpose of the article is to identify features of normative-legal as well as organizational and legal (institutional) mechanisms of international cooperation between countries to ensure the human right to quality medical aid during the Covid-19 pandemic, interaction of public authorities and local governments to ensure this right in foreign countries.

Research methods. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law etc.

The concept and the objective of international cooperation in the field of health care

With the Covid-19 pandemic, juridical discussion on the concept and objective of international health cooperation needs

much profound debate. Thus, the statements of scholars that cooperation in international law is the duty of states to maintain international peace and security, promote economic stability and progress, the common welfare for peoples (V. Barbin [5], V. Kuybida [4], O. Yakovenko [17] and others). Firstly, the definition for cooperation in international law being not as the law of the state but as its duty is contrary to the very nature of public international law. It seems appropriate in this context to cite the opinion and arguments of I. Lukashuk, in whose position we agree: "... to obligate the state legally to a particular type of cooperation is as difficult as to obligate it to friendship with a state" [3]. Secondly, such a goal as international peace and security is the global aim in general for international cooperation of international public law subjects. In different spheres there is a different set of its structural elements, which evolves along with social relations alterations.

Thus, the scientist S. Perepelkin defining international legal cooperation as a regular purposeful and coordinated joint activity of participants in international public relations, carried out on the basis of generally accepted principles and norms of international law emphasizes that this activity is aimed at reconciling the interests of participants to achieve common goals [6].

Indeed, such a goal of international cooperation as "reconciling the interests of participants in cooperation to achieve common goals" was intrinsic through the 60's and 70's of the twentieth century, when the UN laid the foundations for international legal regulation of cooperation, namely cooperation was often ideology, joining forces for the "confrontation" of the West-East, which manifested itself during the discussions of the content on certain international acts, including in the sphere of healthcare. However, over time the cooperation between states began to take on a natural meaning. It is reflected in the Declaration on the Principles of International Law, concerning friendly relations and cooperation between states, in accordance with the Charter of the United Nations [1]. From August 26 to September 4, 2002, the World Summit on Sustainable Development (Earth Summit 2002, Rio + 10) took place in Johannesburg. During the summit, the governments adopted the Johannesburg Plan of Implementation and the Johannesburg Declaration on Sustainable Development. The concept of sustainable development has

become a paradigm for the development of international cooperation in all areas, including healthcare. On December 16, 2020, the UN General Assembly adopted Resolution 75/180 “Strengthening of international cooperation in the field of human rights” [8], which emphasizes that cooperation is not limited to good neighborly relations, coexistence or reciprocity, but requires willingness to defend common interests, not limited to mutual profitability.

During the Covid-19 pandemic, the idea of “common activity” evolved into the principle of cohesion. Thus, on April 2, 2020, Resolution 74/270 “Global Solidarity in Coronavirus Disease 2019 Relief (COVID 19)” [9] was adopted. It states that the fight against COVID 19 is possible through global actions based on unity, solidarity and active multilateral cooperation; it is emphasized that the global response to the threat of COVID 19 requires full respect for human rights and the prevention of discrimination, racism and xenophobia.

The principle of cohesion has been most deeply developed in EU law. Thus, an important step to the formation of the legal framework for application of the principle of territorial cohesion was adoption of the Territorial Agenda of the EU up to 2020 [4]. In this document, territorial cohesion is defined as “the set of principles for harmonious, balanced, efficient, sustainable territorial development” [22] and it is considered in the framework of “inclusive growth” [21]. It is noted that all EU policies, including sectoral ones, should promote social, economic and territorial cohesion, and supranational EU policies, corresponding policies of EU Member States should be coordinated to promote territorial cohesion [21].

So far, the EU has undergone two rounds of integration: economic and political. The third round is currently taking place – integration in the social sphere, which includes, among other things, integration into the field of healthcare [2]. Within the next planning period (2021-2027) [18], regional development and cohesion policy will focus on such key priorities like environmental protection, responsible social policy, access to healthcare, and other EU’s cohesion policy which is to provide much more justified approach as for regional development.

Regulatory and institutional mechanisms of state cooperation in the field of healthcare: paradigm shift

In 2020, the UN General Assembly adopted resolutions on the dissemination and spread of COVID 19 relief. Resolution 74/270 “Global Solidarity on Coronavirus Disease 2019 (COVID 19) Relief” [9] emphasizes on the central role of the UN system for cooperation in global action to prevent and deter the spread of COVID 19; it has been recognized that WHO plays a key role in combating the spread of COVID 19; it contains a list of areas for international cooperation that need to be intensified (exchange of information, scientific acknowledgement and experience, including experience in implementing the WHO recommendations and standards). Resolution 74/274 “International cooperation to ensure global access to drugs, vaccines and medical equipment for COVID 19 relief” [10] sets out an algorithm for cooperation between the WHO and other relevant UN agencies, including international financial institutions. It is emphasized that such medical production should be available to all who need them, including developing countries.

On the 5th of November, 2020 the special session of the General Assembly on the coronavirus pandemic (COVID-19) adopted Resolution 75/4 [14], reaffirming its commitment to international cooperation and multilateralism noting the crucial efforts of Member States in this sphere, it was consolidated that the following steps would be organized as part of the special session:

opening; general debate; presentation and interactive dialogue led by the Head of the World Health Organization and other relevant United Nations Organization entities, with relevant stakeholders, on inter-agency coordination of their efforts the COVID-19 pandemic relief and its aftermath. The general debate is to take place on the first day of the special session and is to be addressed by Member States and Observer States, the European Union and, if time permits, a limited number of representatives of the relevant organizations being present at the special session. The Resolution also stated that, in accordance with established General Assembly practice, the President of the General Assembly would draw up a list of other relevant representatives of non-governmental organizations, civil society organizations, scientific institutions and private sector, which might participate in the special session.

On December 15, 2020, the UN General Assembly adopted Resolution 75/140 “Report of the Special Committee on the Charter of the United Nations and the Strengthening the Role of the Organization” [13], in which the UN General Assembly invites the Special Committee at its session in 2021 to continue considering priority ways and means improving the methods of its work, increasing its efficiency and the use of resources in order to identify generally acceptable measures for their further implementation.

One of the international legal mechanisms to combat pandemics and epidemics is the normative activity of the WHO in the field of cooperation on overcoming and preventing infectious diseases [16,19]. The WHO World Health Assembly Resolution COVID 19 of WHO73.1 dated 19 May, 2020 [7] calls for a review of the effectiveness of the IHR themselves of 2005 through an analysis of Member States’ commitments, including China’s actions under Art. 6 “Notification” and Art. 7 “Exchange of information in case of unexpected or unusual events”, and the extent to which the rules themselves are adapted to respond the outbreak and spread of pandemic that turned out to be the COVID -19 pandemic [7]. In accordance with the provisions of this resolution, the WHO should assess the investigation into the implementation of IHR 2005 and their adaptation to the realities of the pandemic. On July 9, 2020, the establishment and composition of an independent commission to assess the actions of the international community during the COVID –19 pandemic was announced.

The coronavirus crisis has become a catalyst for deepening security integration in the EU. Despite the lack of wide range of powers, the EU has increasingly used instruments that set out more or less coordinated movement of the Union’s countries towards the development of health systems. “This is the so-called *acquis communautaire* ... Chapter 28 of the *acquis* deals, *inter alia*, with healthcare and sets obligatory rules for all countries in this area (in particular, a common funding and governance structure)” [15], as M. Farkhutdinov rightly points out. In addition, the EU has its own health strategy.

The common focal points for the movement for EU Member States to common healthcare system are the following: vaccination; strengthening the efficiency and sustainability of healthcare systems, finding a model to optimize healthcare costs, which would provide access to quality medical aid.

Changing the paradigm of interaction between public authorities and local governments in order to ensure human right to quality medical aid in foreign countries

On December 14, 2020, the UNGA adopted Resolution 75/130 “Health of the World Population and Foreign Policy: strengthening the resilience of the health system through affordable medi-

cal aid for all” [12]. The Resolution reaffirmed the importance of national ownership and the central role and responsibility of governments at all levels in defining their own path to universal health coverage, taking into account national circumstances and priorities.

The UNGA also recalled the adoption of Resolution 74/306 of September 11, 2020, entitled “Comprehensive and Coordinated Response to the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic” [11], and Resolution WHA73.1. The UNGA urged Member States to strengthen national health systems by ensuring affordable medical aid for all, with a focus on first medical aid, and the availability of physical and financial accessibility of quality health services as well as safe, effective, affordable and essential medicines, vaccines, diagnostic devices and medical technologies. Likewise, the UNGA recommends that Member States implement highly effective strategies to protect people’s health and take full account of the determinants of health through inter-sectoral work using approaches that involve all government agencies and mainstream health in all policies; to pursue effective health financing policies, including through close collaboration between relevant authorities, including financial and health authorities; to pursue a policy of more efficient allocation and usage of resources with adequate financing on for the first medical aid, innovative financing.

Thus, the National Health Service of Ukraine has the right to directly finance a health care institution through the contract. Also, as it has been mentioned above, the decision to increase or decrease funding except financing transferred directly from the National Health Service is made by the owner. Therefore, in order to solve the problem of the lacking of doctors in the context of the COVID-19 pandemic, the Nizhyn City Council, for example, allocates a plot of land to an anesthesiologist who is coming from another city and builds a house for him to live in. In Mena town (Chernihiv region), local authorities built a 6-apartment house and invited doctors from Chernihiv. However, in Ukraine there are medical institutions of communal (public) ownership which are not be switched into a new form of work, like payment for medical care in accordance with the contract concluded to the National Health Service of Ukraine at the tariff of the relevant package of medical aid provided due to inconsistency of health care facilities, understaffing, etc. The owners of such communally owned health care facilities do not have funds within the local budget to allocate them for the renewal of material and technical base provoking interest of medical personnel to work in particular institution. The consequence of this fact becomes a social tension, as well as the fact that the residents of the territorial community are deprived of the opportunity to receive affordable and quality medical aid in accordance with the state-guaranteed packages of free medical care .

The following state-guaranteed medical care packages have been applied: primary health aid; emergency medical aid; acute myocardial infarction; acute stroke, provided in stationary hospital conditions; four packages for COVID-19 treatment. At the initiative of the National Health Service of Ukraine, health care facilities were divided into two groups: 1) health care facilities that provide medical aid to COVID-19 patients; 2) health care facilities that provide medical care to patients who are not ill for COVID-19. Health care facilities of the first group must have the appropriate number of staff and equipment to provide care to patients with any manifestations of the disease of any severity, as well as to enter into an agreement with the National Health Service of Ukraine. Such facilities receive funds from the National Health Service of Ukraine according to the tariff.

Under these agreements, the institution is to be provided with medicines, consumables, as well as additional payments of up to 300% to medical staff who work directly with COVID-19 patients.

Conclusions.

1. The concept of international cooperation in the field of healthcare is clarified, i. e. a set of legal means and institutions that states use to achieve common goals of sustainable development in the sphere of healthcare, implemented in the form of multilateral and bilateral participation, with generally accepted principles and norms of international law. The fact of evolution the idea of “community of activity” to the principle of cohesion is proved. It is established that this principle has received the deepest development in the EU law.

The UN established new international legal requirements for national health systems, which did not change the paradigm ensuring the human right to quality medical care is the main responsibility of the state, but they changed the paradigm of interaction between public authorities and local governments in foreign countries during the period Covid-19 pandemic.

2. The peculiarities of the normative and legal mechanism of cooperation are established: consolidation of the principle of cohesion within the resolutions of the UN General Assembly; consolidated in the Resolution WHA73.1 dated May 19, 2020. Provisions on the necessity for WHO analysis of IHL effectiveness in 2005 including China’s actions under Article 6 on the Notification and Article 7 on the Exchange of Information in Case of Unexpected or Unusual Events, and whether these rules are adapted to respond the outbreak and spread of the COVID-19 pandemic, as well as the provisions of IHR Implementation Survey 2005. The concept of international cooperation between states to ensure the human right to quality medical aid has been clarified.

3. The peculiarities of the organizational and legal mechanism of cooperation are established: central role of the UN system in cooperation on global measures to prevent and curb the spread of COVID-19, the most important role of the WHO in combating the spread of COVID-19; and its consequences, new areas of international cooperation that need to be intensified is the exchange of information, scientific knowledge and experience, including experience in implementing WHO recommendations and standards; holding a special session of the UN General Assembly; consideration at the session of the special committee of ways and means to improve the methods of work of the UN and increase its efficiency; WHO 2005 IHR investigation; the establishment of an independent commission to estimate functioning of the international community during the COVID-19 pandemic; the third round of EU integration, i. e. integration in the field of health.

REFERENCES

1. Декларация о принципах международного права, касающихся дружественных отношений и сотрудничества между государствами в соответствии с Уставом Организации Объединенных Наций, принятая резолюцией №2625 (XXV) Генеральной Ассамблеи ООН от 24 октября 1970 года. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_569#Text.
2. Децентралізація і формування політики регіонального розвитку в Україні: наук. доп. за наук. ред. д-ра екон. наук Я. А. Жаліла. Київ : НІСД; 2020. Available from: https://niss.gov.ua/sites/default/files/2020-09/decentralizatsiya-i-formuvannya-polityky-regionalnogo-rozvytku-v-ukraini_0.pdf.

3. Лукашук И. И. Международное право. Общая часть. Москва: Волтерс Клувер; 2005. 432 с.
4. Національні цінності й національні інтереси в системі публічного управління: матеріали наук.-практ. конф. за міжнар. участю (Київ, 12 жовтня 2017 р.) // за заг. ред. В.С. Куйбіди, І. В. Розпутенка К. : НАДУ; 2017. Available from: <http://academy.gov.ua/infpol/pages/dop/7/files/e4ae3f89-7188-4b06-92e7-08a8868a5896.pdf>
5. Обеспечение прав и свобод человека и гражданина в деятельности органов государственной власти: учебник. Барбин В. В. и др. М. : Академия управления МВД России, 2020. 320 с.
6. Перепьолкін С. М. Міжнародно-правові аспекти митного співробітництва європейських держав: монографія. Дніпропетровськ: АМСУ; 2008. 180 с.
7. Резолюция «Борьба с COVID-19», принятая на семьдесят третьей сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (WHA73.1) 19 мая 2020 г. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R1-ru.pdf
8. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН № 75/180 «Укрепление международного сотрудничества в области прав человека» от 16 декабря 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/75/180>.
9. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №74/270 «Глобальная солидарность в борьбе с коронавирусом заболеванием 2019 года (COVID-19)» от 2 апреля 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/74/270>.
10. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №74/274 «Международное сотрудничество в целях обеспечения глобального доступа к лекарствам, вакцинам и медицинскому оборудованию для противодействия COVID-19» от 20 апреля 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/74/274>.
11. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №74/306 «Всеобъемлющие и скоординированные меры реагирования на пандемию коронавирусного заболевания (COVID-19)» от 11 сентября 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/74/306>.
12. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №75/130 «Здоровье населения мира и внешняя политика: укрепление устойчивости системы здравоохранения посредством доступного медицинского обслуживания для всех» от 14 декабря 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/75/130>.
13. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №75/140 «Доклад Специального комитета по Уставу Организации Объединенных Наций и усилению роли Организации» от 15 декабря 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/75/140>.
14. Резолюция Генеральной Ассамблеи ООН №75/4 «Политическая декларация политического форума высокого уровня по устойчивому развитию, созданного под эгидой Генеральной Ассамблеи» от 5 ноября 2020 г. Available from: <https://undocs.org/ru/A/RES/75/4>.
15. Фахурдінова М. Коронавірус і єдність у ЄС: вчитись на помилках держав має і Україна. Available from: <http://neweurope.org.ua/media-post/koronavirus-i-yednist-u-yes-vchytys-na-pomykakh-derzhav-maye-i-ukrayina/>
16. Хендель Н. Пандемія COVID19 та міжнародне право // Юрична газета; 2020. Available from: <https://jur-gazeta.com/publications/practice/inshe/pandemiya-sovid19-ta-mizhnarodne-pravo.html>.
17. Яковенко О.П. Міжнародна діяльність експертної служби МВС України: сучасний стан і перспективи розвитку // Судово-експертна діяльність: сучасний стан і перспективи

- розвитку: матеріали круглого столу. К.; 2015. С. 422–423.
18. 5Briefing “EU Legislation in Progress. 2021–2027. MFF: European Regional Development Fund and Cohesion Fund 2021–2027”. Available from: <https://www.readkong.com/page/european-regional-development-fund-and-cohesion-fund-5213912>.
19. 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=>
20. Deshko L., Bysaga Y., Vasylenko O., Nechyporuk A., Pifko O., Berch V. Medicines: technology transfer to production, cession of ownership rights for registration certificates and transfer of production in conditions of modern challenges to international and national security // Georgian Medical News; 2020. 10: 180-184.
21. European Commission, 2010. Europe 2020: A strategy for smart, sustainable and inclusive growth. COM(2010) 2020 final. Available from: <https://www.eea.europa.eu/policy-documents/com-2010-2020-europe-2020>.
22. Territorial Agenda of the European Union – 2020. Towards an Inclusive, Smart and Sustainable Europe of Diverse Regions. P. 4. Available from: https://ec.europa.eu/regional_policy/sources/policy/what/territorialcohesion/territorial_agenda_2020.pdf.
23. Treaty of Lisbon amending the Treaty on European Union and the Treaty establishing the European Community (OJ C 306, 17.12.2007); entry into force on 1 December 2009. URL: <https://www.europarl.europa.eu/factsheets/en/sheet/5/the-treaty-of-lisbon>

SUMMARY

THE HUMAN RIGHT TO QUALITY MEDICAL CARE: CHANGING THE PARADIGM OF INTERNATIONAL COOPERATION BETWEEN STATES AND INTERACTION OF PUBLIC AUTHORITIES AND LOCAL SELF-GOVERNMENT IN FOREIGN COUNTRIES

Deshko L., Lotiuk O., Sinkevych O., Kravtsova Z., Kudriavtseva O., Cherniak I.

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine

The article examines the issue of international cooperation between states to ensure the human right to quality medical aid, the paradigm of which is radically changing under the influence of such a catalyst as the Covid-19 pandemic, as well as the issue of interaction between public authorities and local governments for ensuring this right in foreign countries. The purpose of the article is to identify features of normative-legal as well as organizational and legal (institutional) mechanisms of international cooperation between countries to ensure the human right to quality medical aid during the Covid-19 pandemic, interaction of public authorities and local governments to ensure this right in foreign countries. The object of the research is the public relations arising during the Covid-19 pandemic with international cooperation of states as for ensuring the human right to quality medical aid along with the interaction of public authorities and local governments. The methodological basis of the conducted research is the general methods of scientific cognitivism as well as concerning those used in legal science: methods of analysis and synthesis, formal logic, comparative law etc.

The concept of international cooperation between states to ensure the human right to quality medical aid has been clarified. The fact of the evolution of its goal under the influence of such a catalyst as the Covid-19 pandemic has been proven: from achieving the balance of interests between the main participants in relations of the health sector to achieving common goals of sustainable development in the health sector. For the first time within domestic scientific research new features of the regulatory and legal mechanism of international cooperation of states as for ensuring the human right to quality medical aid have been identified, which arose during the Covid-19 pandemic. It is argued that it is the concept of sustainable development that should be the paradigm of such cooperation. For the first time, new features of the institutional mechanism of international cooperation of states as for ensuring the human right to quality medical aid that arose during the Covid-19 pandemic were identified. It is emphasized that the UN established new international legal requirements for national health systems, which did not change the paradigm ensuring the human right to quality medical care is the main responsibility of the state, but they changed the paradigm of interaction between public authorities and local governments in foreign countries during the period Covid-19 pandemic. New established approaches to such interaction have been revealed.

Keywords: the right to quality medical care, the responsibilities of the state, the national health system, international cooperation of states, international organizations in the field of health care, sustainable development of mankind.

РЕЗЮМЕ

ПРАВО ЧЕЛОВЕКА НА КАЧЕСТВЕННУЮ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ: ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ МЕЖДУНАРОДНОГО СОТРУДНИЧЕСТВА ГОСУДАРСТВ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОРГАНОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ВЛАСТИ И МЕСТНОГО САМОУПРАВЛЕНИЯ В ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАНАХ

Дешко Л.Н., Лотюк О.С., Синькевич Е.В.,
Кудрявцева Е.Н., Кравцова З.С., Черняк Е.В.

*Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко,
Украина*

В статье исследуется вопрос международного сотрудничества государств по обеспечению права человека на качественную медицинскую помощь, парадигма которого коренным образом меняется под воздействием такого катализатора, как пандемия Covid-19, а также вопрос взаимодействия органов государственной власти и местного самоуправления при обеспечении этого права в зарубежных странах.

Цель статьи – выявить особенности нормативно-правового и организационно-правового (институционального) механизмов международного сотрудничества государств по обеспечению права человека на качественную медицинскую помощь в период пандемии Covid-19, взаимодействия органов государственной власти и местного самоуправления по обеспечению этого права в зарубежных странах. Объектом исследования являются общественные отношения, возникающие в период пандемии Covid-19, при международном сотрудничестве государств по обеспечению вышеуказанного права человека, а также при взаимодействии органов государственной власти и местного самоуправления. Мето-

дологической основой проведенного исследования являются общие и специальные методы научного познания (формально-логический, сравнительно-правовой, структурно-логический).

Уточнено понятие международного сотрудничества государств по обеспечению права человека на качественную медицинскую помощь. Доказан факт эволюции его цели под воздействием такого катализатора, как пандемия Covid-19: от достижения баланса интересов между основными участниками отношений в сфере здравоохранения до достижения общих целей устойчивого развития.

Впервые выявлены новые особенности нормативно-правового механизма международного сотрудничества государств по обеспечению права человека на качественную медицинскую помощь, возникшие в период пандемии Covid-19. Аргументировано, что именно концепция устойчивого развития должна быть парадигмой такого сотрудничества.

Подчеркивается, что ООН установлены новые международно-правовые требования к национальным системам здравоохранения, которые не изменили парадигму того, что обеспечение права человека на качественную медицинскую помощь является основной обязанностью государства, однако изменили парадигму взаимодействия органов государственной власти и местного самоуправления в зарубежных странах в период пандемии Covid-19. Выявлены новые сложившиеся подходы такого взаимодействия.

რეზიუმე

ადამიანის უფლება მიიღოს ხარისხიანი სამედიცინო მომსახურება: სახელმწიფოთა საერთაშორისო თანამშრომლობის პარადიგმის და სახელმწიფო მართვის ორგანოებისა და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების ურთიერთქმედების ცვლილება საზღვარგარეთის ქვეყნებში

ლ.დემკო, ო.ლოტიუკი, ე.სინკევიჩი, ე.კუდრიაცევა,
ზ.კრავცოვა, ე. ჩერნიაკი

კიევის ტარას შევჩენკოს სახ. ეროვნული უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია სახელმწიფოთა საერთაშორისო თანამშრომლობის საკითხი ადამიანის უფლებასთან დაკავშირებით - მიიღოს ხარისხიანი სამედიცინო დახმარება, რომლის პარადიგმა ძირეულად იცვლება ისეთი კატალიზატორის გავლენით, როგორცაა Covid-19-ის პანდემია, ასევე, საკითხი სახელმწიფო მართვის ორგანოებისა და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების ურთიერთქმედება ამ უფლების უზრუნველყოფასთან მიმართებით საზღვარგარეთის ქვეყნებში.

სტატიის მიზანს წარმოადგენდა სახელმწიფოთა თანამშრომლობის ნორმატიულ-სამართლებრივი და ორგანიზაციულ-სამართლებრივი (ინსტიტუციური) მექანიზმების თავისებურებათა გამოვლენა ადამიანის უფლებასთან დაკავშირებით მიიღოს ხარისხიანი სამედიცინო დახმარება Covid-19-ის პანდემიის პერიოდში, სახელმწიფო მართვის ორგანოებისა და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების ურთიერთქმედება ამ უფლების უზრუნველყოფასთან მიმართებით საზღვარგარეთის ქვეყნებში.

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა საზოგადოებრივი ურთიერთობები, აღმოცენებული Covid-19-ის პან-

დემიის პერიოდში სახელმწიფოთა საერთაშორისო თანამშრომლობის ჭრილში ადამიანის ზემოსხენებუ-ლი უფლების უზრუნველსაყოფად, ასევე, სახელმწიფო მართვის ორგანოებისა და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების ურთიერთქმედების პირობებში.

ჩატარებული კვლევის მეთოდოლოგიურ საფუძველს წარმოადგენდა სამეცნიერო შემეცნების ზოგადი და სპეციალური მეთოდები: ფორმალურ-ლოგიკური, შედარებით-სამართლებრივი, სტრუქტურულ-ლოგიკური.

დაზუსტდა სახელმწიფოთა საერთაშორისო თანამშრომლობის ცნება ადამიანის უფლებასთან მიმართებით - მიიღოს ხარისხიანი სამედიცინო დახმარება. დამტკიცებულია მისი მიზნის ევოლუცია ისეთი კატალიზატორის გავლენით, როგორცაა Covid-19-ის პანდემია: ჯანდაცვის სფეროში ძირითად მონაწილეთა შორის ინტერესების ბალანსის მიღწევიდან მდგრადი განვითარების საერთო მიზნების მიღწევამდე.

პირველადაა გამოვლენილი სახელმწიფოთა საერთაშორისო თანამშრომლობის ნორმატიულ-სამართ-

ლებრივი მექანიზმის Covid-19-ის პანდემიის პერიოდში აღმოცენებული თავისებურებები ადამიანის უფლების უზრუნველყოფასთან დაკავშირებით მიიღოს ხარისხიანი სამედიცინო დახმარება. არგუმენტირებულია, რომ ასეთი თანამშრომლობის პარადიგმას უნდა წარმოადგენდეს სწორედ მდგრადი განვითარების პარადიგმა.

საზგასმულია, რომ გაერთიანებული ერების ორგანიზაციაში მიღებულია ახალი საერთაშორისო-სამართლებრივი მოთხოვნები ჯანდაცვის სისტემების მიმართ, რომელთაც არ შეუცვლიათ პარადიგმა იმის შესახებ, რომ ადამიანის უფლება - მიიღოს ხარისხიანი სამედიცინო დახმარება, წარმოადგენს სახელმწიფოს ძირითად მოვალეობას, თუმცა, საზღვარგარეთის ქვეყნებში შეიცვალა სახელმწიფო მართვის ორგანოებისა და ადგილობრივი თვითმმართველობის ორგანოების ურთიერთქმედების პარადიგმა Covid-19-ის პანდემიის პერიოდში. გამოვლენილია ასეთი ურთიერთქმედების ახლადჩამოყალიბებული მიდგომები.

FINE ARCHITECTURE OF THE HIPPOCAMPUS IN ADOLESCENT, ADULT AND AGED RATS. ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

¹Lomidze N., ^{1,2}Pochkhidze N., ²Japaridze N., ^{1,2}Zhvania M.

¹Iliia State University, Tbilisi; ²Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Aging, the time-related decline of physiological functions, has its consequences on different levels and systems of the organism [1,2]. The brain is especially vulnerable to the aging process. Many neurological and neurodegenerative disorders, such as Parkinson disease, Alzheimer disease, diabetes, or cognitive and emotional disturbances often accompany aging [3,4]. Cognition is important for physical and cognitive well-being across the life span [5,6]. However, sometimes even normal aging, which is not accompanied with age-related pathological states, might be associated with the impairments in cognitive sphere and structural vulnerability of cognitive brain. [7,8]. Due to high significance of this issue, the relationships between aging and cognition is largely evaluated using various approaches. Numerous data, which were gained from task-related functional magnetic resonance imaging and behavioral studies, indicate to different levels of disorders in memory processes, processing speed, decision-making, attention, perception, etc. [9,10]. Morphological studies also indicate to structural modifications in cognitive regions (the decrease of synapse and spine densities, or the changes in grey matter volume) [11,12]. However, there are still many gaps regarding the consequences of aging on cognitive brain. Of special interest should be comparative study of the fine architecture of cognitive areas in experimental animals from different age groups.

Recently, using behavioral and electron-microscopic approaches for studying aged rats, we saw manifestation of anxiety-like behavior and associated alterations in the ultrastructure of the central amygdala, involved in such behavior [13]. In the

present electron microscopic research, we are focused on the effects of aging on the ultrastructure of limbic hippocampus – critical area for many cognitive abilities. Specifically, in adult, adolescent and aged male Wistar rats, the ultrastructure of CA1 area, the number of presynaptic and postsynaptic mitochondria, and total number of synaptic vesicles in axo-dendritic synapses of this area were evaluated.

Material and methods. The study included adolescents (P30-36), adult (P125-130) and aged (P330-340) male Wistar rats – 4 animals in each age group. The rats were housed individually, in wire-top polypropylene cages (30-cm width x 30 cm length x 25 cm height) and maintained on a 12-h light/dark cycle. Standard food pellets and tap water were ad libitum. The animal maintenance and electron microscopic procedures were conducted in accordance with European Union Directive on the protection of animals used for scientific research. The Committee of Animal Care at I. Beritashvili Center of Experimental Biomedicine approved the protocols.

Conventional EM technique, described in our earlier studies was used [13,14,15,16]. Specifically, after pentobarbital injection (100 mg/kg), the animals underwent transcardiac perfusion with ice cold heparinized 0.9% NaCl, followed by 500 mL of 4% paraformaldehyde and 2.5% glutaraldehyde in 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4, perfusion pressure - 120 mm Hg. The left hemisphere brain tissue blocks containing the CA1 area, were cut into 400 µm thick coronal slices and post-fixed in 1% osmium tetroxide. Then, the area was identified with an optical microscope Leica MM AF, cut out from the coronal slices, dehydrated

in ethanol and acetone and embedded in araldite. From araldite blocks, 70–75 nm thick sections were prepared with an ultramicrotome Leica EM UC7. The sections were placed on 200-mesh copper grids, double-stained with uranyl-acetate and lead-citrate, and examined with JEM 1400 (JEOL, Japan). From each rat, every seventh section – totally 10 sections were evaluated.

Quantitative EM analysis: On EM micrographs, the number and area of pre- and postsynaptic mitochondria, and total number of synaptic vesicles (SVs) were evaluated. The measurements were performed on 240 micrographs (600 dpi tiff files, scale bar – 500 nm): 80 micrographs per group, 20 micrographs from each animal. "Image J" software was used. The approach is described in our previous publications [16,18-20].

Statistical analysis of quantitative data was carried out in a blind manner. The data were processed by Website for Statistical Computation VassarStats (<http://vassarstats.net>). Two-way ANOVA followed by Tukey HSD test was used, where main effects of two factors "age" and "location" (pre vs post synaptic) and their interaction were analyzed. In the case of mitochondria, multiple comparisons were done to determine the differences in

mitochondrial area and their quantity in the pre- and postsynaptic compartments of axo-dendritic hippocampal synapses in adolescent, adult and aged animals. The P-value less than 0.05 was considered as statistically significant. The data are presented as a mean \pm standard error of the mean (SEM).

Results and discussion. The ultrastructure of CA1 area in adolescent and adult rats was almost the same: absolute majority of neurons, glial cells and synapses had normal organization, but in a few neurons of adult animals, small concentrations of different types of lipofuscin and lipid granules were observed. However, distinct ultrastructure was observed in about 15% of cells of senescent rats. Thus, the increased number of different types of lysosomes, granules of lipofuscin with vacuoles, and moderately swollen cisterns of Golgi complex and endoplasmic network were detected (Fig. 1A-C). Relatively rare, focal or mild chromatolysis, apoptotic neurons, or partial demyelinated axons were observed. Some astrocytes both proliferate and undergo apoptosis. In parallel, in a number of cells invaginations of the nuclear envelope, and concentrations of normal cellular organelles were seen.

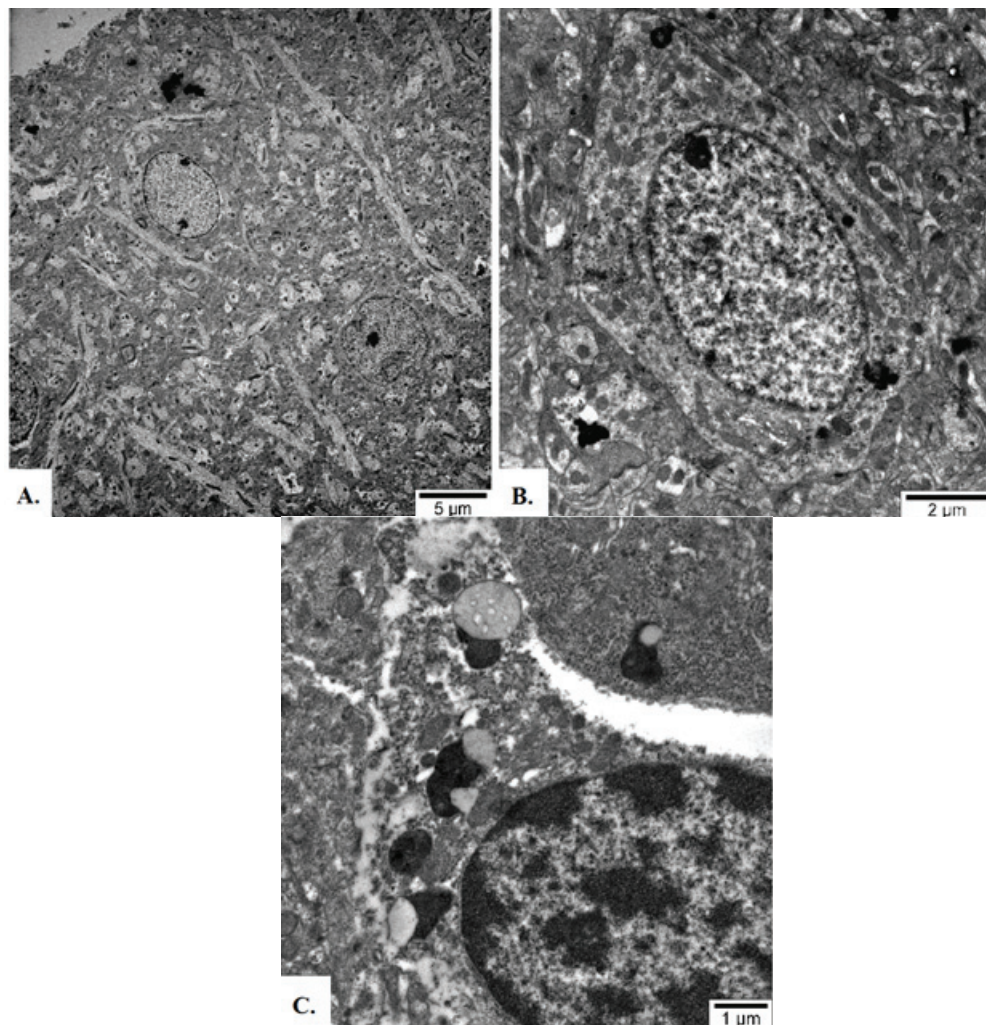


Fig. 1. A - The neuropil of the hippocampus of adolescent male rat. No ultrastructural alterations were observed.
B - The neuropil of the hippocampus of adult male rat. Small concentrations of lysosomes were observed.
C - The part of damaged cell in the hippocampus of adult male rat. Different types of lysosomes and moderately swelled cisterns of Golgi apparatus were observed

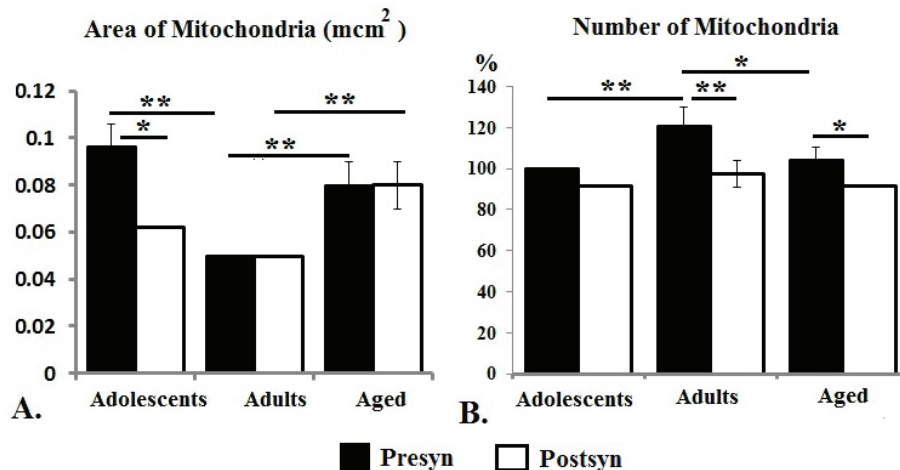


Fig. 2. The data of EM morphometric analysis of the area of presynaptic and postsynaptic mitochondria in the hippocampus in adolescent, adult and aged animals. Vertical axis - the area in mcm², * - p<0.05, ** - p<0.01

Quantitative EM analysis. Presynaptic and postsynaptic mitochondria. According to two-way ANOVA, the animal age (F=3.29, p=0.043) and location of mitochondria (F=10.16, p=0.002) affect number of mitochondria in pre- and postsynaptic terminals. Particularly, Tukey HSD test has shown that number of presynaptic mitochondria significantly increased in adults than in adolescent animals by 20.65% (1.09±0 vs. 1.32±0.1 p<0.01) and decreased in aged animals in comparison with adult animals by 16.69% (1.32±0.1 vs. 1.14±0.07, p<0.05) (Fig. 2).

Difference in the number of presynaptic mitochondria between adolescent and aged animals is not statistically different (1.09±0 vs. 1.14±0.07, p>0.05). Number of postsynaptic mitochondria did not differ between different groups of animals: in adolescent animals - 1±0, adults - 1.07±0.07, aged - 1±0. Pairwise comparisons of the number of pre- and postsynaptic mitochondria in different groups of animals demonstrate significant decrease in the number of postsynaptic mitochondria in axodendritic synapses of adult (1.32±0.1 vs. 1.07±0.07, p<0.01) and aged animals (1.138±0.1 vs. 1.0±0, p<0.05). Difference by 8.6% is not significant in adolescent animals (1.09±0 vs. 1.0±0, p>0.05) (Fig.2B).

Total number of synaptic vesicles. One - way ANOVA revealed significant effect of age on the total number of SVs in presynaptic compartment [F(2,157) = 10.6, p<0.0001]. According to Tukey HSD test, a significant difference in total SV counts was observed between adolescent and aged animals (92.76±5.45 vs. 70.66±3.27, p<0.01), as well as adults and aged animals (101.87± 5.29 vs. 70.66±3.27, p<0.01).

Thus, according our data, the number of synaptic vesicles is significantly lower in aged rats in comparing with adolescent and adult animals. Such significance is more pronounced between aged and adult groups. No difference was detected between adolescent and adult rats (92.76±5.45 vs. 101.87± 5.29, p>0.05) (Fig. 3A).

Therefore, in the present experimental study we show that the process of aging affects the ultrastructure of hippocampal CA1, largely involved in different cognitive processes. Such effect is especially significant in aged animals, while adolescent and adult rats show only small dissimilarities. Moreover, the effect of aging is reflected not only on the fine structure of the region, but also on some morphometric parameters of axo-dendritic synapses - mitochondria and number of synaptic vesicles.

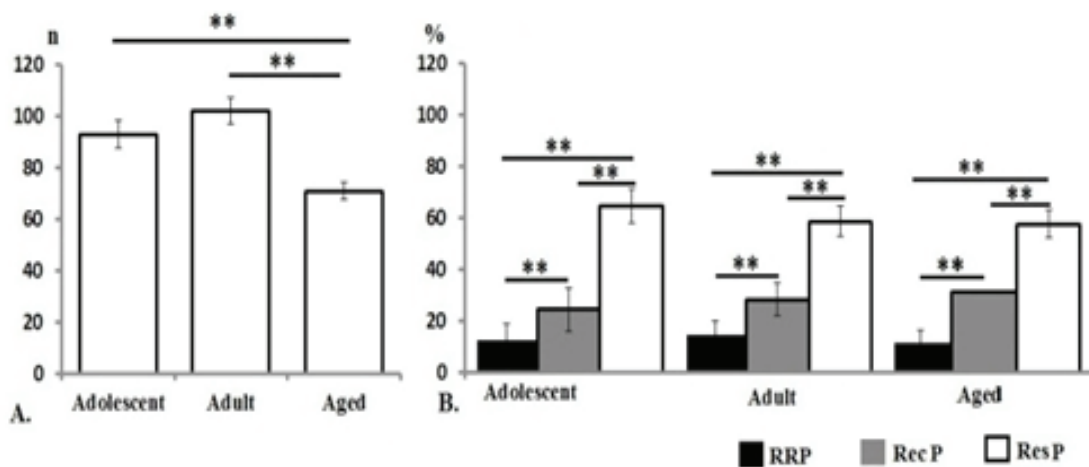


Fig. 3. Number of SVs in presynaptic domains of hippocampal axo-dendritic synapses in adolescent, adult and aged Wistar rats. A - Total number of SVs in presynaptic domains; B - Percentage of SV in different functional pools within different age groups of animals

As expected, the main ultrastructural features of aging rats were the appearance of apoptotic changes and the appearance in a number of hippocampal cells neurons and glial cell of moderate concentrations of lysosomes, granules of lipofuscin and other lipid-containing residues of lysosomal degradation. Such granules, which represent the products of the lipofuscin and lysosome genesis, are directly depending from mitochondrial involvement. With aging, the oxidation and mitochondrial DNA mutations initiate the damaged metabolism of mitochondria which in turn provokes further oxidative stress via oxidative phosphorylation [17,18]. Downregulation of mitochondrial proteases, responsible for the degradation of oxidized proteins, should compromise mitochondrial restoration system [19,20]. Cellular control mechanisms stimulate mitophagy, to remove damaged mitochondria via lysosomes, resulting to the increased number of lysosomes and lysosomal accumulation of mitochondrial hydrophobic ATP-synthases. This additionally provokes increased generation of reactive oxidative species, increased lipofuscinogenesis, lower energy production, and catabolic dysfunction [20-22]. Additionally, because pro-apoptotic proteins do not degrade effectively, the increased concentrations of lipofuscin are often associated with apoptosis [23,24]. Our quantitative data also indicate to significant decrease of the number of mitochondria, the presence of apoptotic cells and increased concentrations of lipofuscin that is reminiscent with this view. It is notable that some of such alterations, in parallel with pathological aggregations of specific proteins, are often observed in such age-related neurological states, as Parkinson's Disease, *Alzheimer's Disease* or Huntington Disease [25]. However, in these cases, such pathologies are numerous and invade large territories of cells. In opposite to it, we observed such alterations only in a few number of cells of aged brain and no abnormal concentrations of age-associated proteins. Therefore, cognitive region of aged animals used in our study is much more saved as cognitive region of individuals with abovementioned age-related diseases. Moreover, we do not exclude at least partial restoration of hippocampal function, as in the number of altered neurons, the ultrastructural peculiarities, such as the invaginations of nuclear membrane, or high concentrations of normal organelles, indicating to high functioning of these cells were detected. In addition to abovementioned changes, morphometric analysis revealed the decrease of total number of SVs in aged brain. Such changes may indicate to the decrease in neurotransmission or neurotransmitter synthesis.

Earlier, evaluating the ultrastructure of amygdala in Wistar rats of same age groups, we detected more substantial structural pathologies than in present study [16]. Therefore, in our study, in aged Wistar rats cognitive and emotional areas reveal different degree of changes: in comparing with emotional brain. cognitive region remains relatively stable. Such results are in opposite with common misconception, according which aging provokes almost unpreventable loss of all cognitive capabilities [26]. On the contrary, the data support modern view, according which in the case of healthy aging some intervention may slow the changes in learning and probably in emotions that may occur in later stages of life [27].

Conclusion. The results of behavioral study show age-related changes in the process of learning. Such changes are reflected on ultrastructural level of the hippocampus, the part of cognitive brain. The majority of alterations are mild or moderate. Such data, as well as the results of quantitative analysis of different parameters of synapses, give the possibility to suggest that healthy aging does not provoke sustained and progressive loss

of cognition: the modifications which develop on aged brain may be stopped or prevented.

REFERENCES

- Alexander GE, Lin L, Yoshimaru ES, Bharadwaj PK, Bergfield KL et al., Age-related regional network covariance of magnetic resonance imaging gray matter in the rat. // *Front. Aging Neurosci.*, 26 August 2020 <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00267>.
- Kim K, Choe HK. Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms. // *Mech Ageing Dev.* 2019;177:74-79.
- Meléndez JC, Escudero J, Satorres E, Pitarque A. Type of memory and emotional valence in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. // *Psicothema.* 2019 31:60-65.
- Tucker-Drob EM. Differentiation of cognitive abilities across the life span. // *Dev Psychol.* 2009; 45:1097-118.
- Park, Festini SB. Theories of Memory and Aging: A Look at the Past and a Glimpse of the Future. // *Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2017; 72:82-90.
- Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang MC et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. // *Neurobiol Aging.* 2017 Dec; 60:164-172.
- Liang KJ, Carlson ES. Resistance, vulnerability and resilience: A review of the cognitive cerebellum in aging and neurodegenerative diseases. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2020 Apr;170:106981. doi: 10.1016/j.nlm.2019.01.004.
- Reas ET, Hagler DJ Jr, White NS, Kuperman JM, Bartsch H, et al. Microstructural brain changes track cognitive decline in mild cognitive impairment. // *Neuroimage Clin.* 2018;20: 883-891.
- Talwar N, Churchill NW, Hird MA, Tam F, Graham SJ, et al. Functional magnetic resonance imaging of the trail-making test in older adults. // *PLoS One.* 2020 May 12;15(5):e0232469. doi: 10.1371/journal.pone.0232469. PMID: 32396540; PMCID: PMC7217471.
- Wagshul ME, Lucas M, Ye K, Izzetoglu M, Holtzer R. Multi-modal neuroimaging of dual-task walking: Structural MRI and fNIRS analysis reveals prefrontal grey matter volume moderation of brain activation in older adults. // *Neuroimage.* 2019; 189:745-754.
- Cox SR, Bastin ME, Ritchie SJ, Dickie DA, Liewald DC, et al. Brain cortical characteristics of lifetime cognitive ageing. // *Brain Struct. Funct.* 2018; 223 :509-518.
- Zhao L, Matloff W, Ning K, Kim H, Dinov ID, et al. Age-Related Differences in Brain Morphology and the Modifiers in Middle-Aged and Older Adults. // *Cereb Cortex.* 2019 29:4169-4193.
- Lomidze, N., Zhvania, M., Tizabi, Y., Japaridze, N., Pochkidze, N., Rzaev, F., & Gasimov, G. Age-related behavioral and ultrastructural changes in the rat amygdala. // *Developmental Neurobiology* 2020 Oct 23. doi: 10.1002/dneu.22788.
- Lobzhanidze G, Japaridze N, Lordkipanidze T, Rzaev F, MacFabe D, Zhvania M. Behavioural and brain ultrastructural changes following the systemic administration of propionic acid in adolescent male rats. Further development of a rodent model of autism. // *Int J Dev Neurosci.* 2020, 80:139-156.
- Lobzhanidze G, Lordkipanidze T, Zhvania M, Japaridze N, MacFabe DF, et al. Effect of propionic acid on the morphology of the amygdala in adolescent male rats and their behavior. // *Micron.* 2019 Oct;125:102732. doi: 10.1016/j.micron.2019.102732.

16. Zhvania M, Gogokhia N, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkidze N, et al. Behavioral and neuroanatomical effects on exposure to White noise in rats. // *Neurosci Lett*. 2020 May 29;728:134898. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134898. Epub 2020 Mar 26.
17. Zsurka G, Peeva V, Kotlyar A, Kunz WS. Is There Still Any Role for Oxidative Stress in Mitochondrial DNA-Dependent Aging? // *Genes (Basel)*. 2018 Mar 21;9(4):175. doi: 10.3390/genes9040175.
18. Du ZD, He L, Tu C, Guo XA, Yu S, et al. Mitochondrial DNA 3,860-bp Deletion Increases with Aging in the Auditory Nervous System of C57BL/6J Mice. // *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2019;8192-100.
19. Feng B, Jin C, Cheng Z, Zhao X, Sun Z, et al. Mitochondrial Dysfunction and Therapeutic Targets in Auditory Neuropathy. // *Neural Plast*. 2020, Aug 28;2020:8843485. doi: 10.1155/2020/8843485.
20. Ma K, Chen G, Li W, Kepp O, Zhu Y, et al. Chen Q. Mitophagy, Mitochondrial Homeostasis, and Cell Fate. // *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 24;8:467. doi: 10.3389/fcell.2020.00467.
21. Liu L, Liao X, Wu H, Li Y, Zhu Y et al. Mitophagy and Its Contribution to Metabolic and Aging-Associated Disorders. // *Antioxid Redox Signal*. 2020;32:906-927.
22. Natarajan V, Chawla R, Mah T, Vivekanandan R, Tan SY, et al. Mitochondrial Dysfunction in Age-Related Metabolic Disorders. // *Proteomics*. 2020 Mar;20(5-6):e1800404. doi: 10.1002/prot.201800404.
23. Büchter C, Koch K, Freyer M, Baier S, Saier C, et al. The mycotoxin beauvericin impairs development, fertility and life span in the nematode *Caenorhabditis elegans* accompanied by increased germ cell apoptosis and lipofuscin accumulation. // *Toxicol Lett*. 2020;334:102-109.
24. Li TT, Xu P, Bai ZG, Cui ZT, Cai XG, et al. Expression of RNF8 on cochlear apoptosis and aging in mice of different ages. // *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019;33(2):543-550.
25. Obulesu M, Lakshmi MJ. Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues. // *Neurochem Res*. 2014;39:2301-12.
26. Paiva AF, Nolan A, Thumser C, Santos FH. Screening of Cognitive Changes in Adults with Intellectual Disabilities: A Systematic Review. // *Brain Sci*. 2020;10:848.
27. Dumas JA. Strategies for Preventing Cognitive Decline in Healthy Older Adults. // *Can J Psychiatry*. 2017;62:754-760.

SUMMARY

FINE ARCHITECTURE OF THE HIPPOCAMPUS IN ADOLESCENT, ADULT AND AGED RATS. ELECTRON MICROSCOPIC STUDY

¹Lomidze N., ^{1,2}Pochkhidze N., ²Japaridze N., ^{1,2}Zhvania M.

¹Ilia State University, Tbilisi; ²Ivane Beritashvili Center of Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

The study included adolescents (P30-36), adult (P125-130) and aged (P330-340) male Wistar rats – 4 animals in each age group. The rats were housed individually, in wire-top polypropylene cages (30-cm width x 30 cm length x 25 cm height) and maintained on a 12-h light/dark cycle. Standard food pellets and tap water were ad libitum. The animal maintenance and electron microscopic procedures were conducted in accordance with European Union Directive on the protection of animals used for scientific research.

The Ultrastructure of adult and adolescent rats are almost same. However, remarkable changes are expressed between adult and senescent rats. Precisely, in the last one there are following ultrastructural modifications – lipofuscin concentrations, small destructive cytoplasmic organelles, changes in presynaptic vesicular and mitochondrial quantity. Rare apoptotic signs in neurons.

Analysis of all this means that aging in rat's hippocampus causes selective changes, also it underlines changes in neurotransmission and neuronal developmental pathways.

Keywords: aging, hippocampal C1 field, ultrastructure, rats.

РЕЗЮМЕ

ТОНКОЕ СТРОЕНИЕ ГИППОКАМПА МОЛОДЫХ, ВЗРОСЛЫХ И ПОЖИЛЫХ КРЫС. ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Ломидзе Н.З., ^{1,2}Почхидзе Н.О., ²Джапаридзе Н.Д., ^{1,2}Жвания М.Г.

¹Государственный Университет Ильи, Тбилиси; ²Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Исследование проведено на подростковых (P30-36), взрослых (P125-130) и пожилых (P330-340) крысах-самцах линии Wistar - по 4 животных в каждой возрастной группе. Крыс содержали отдельно, в полипропиленовых клетках с проволочной крышкой 30x30x15 см. В комнатах, где находились клетки, поддерживался 12-часовой световой цикл. Животные имели свободный доступ к стандартным пищевым гранулам и водопроводной воде. Уход за животными и электронно-микроскопические процедуры проводились в соответствии с Директивой Европейского Союза о защите животных, используемых для научных исследований.

Ультраструктура молодых и взрослых крыс была почти одинакова. Заметное отличие выявлено между взрослыми и пожилыми крысами, в частности у последних наблюдались следующие ультраструктурные модификации – концентрации липофуцина, небольшие деструктурированные органеллы, количественные изменения пресинаптических везикул и митохондрий. В редких нейронах отмечались признаки апоптоза. Анализ данных указывает, что в гиппокампе крысы возраст вызывает селективные сдвиги, предполагающие изменения в нейротрансмиссии и соответствующих нейронных сетях.

რეზიუმე

პიპოკამპის ნატიფი ულტრასტრუქტურა პატარა, ზრდასრულ და ასაკოვან ვირთაგებებში. ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა

¹ნ.ლომიძე, ^{1,2}ნ.ფონხიძე, ²ნ.ჯაპარიძე, ^{1,2}მ.ჯვანია

¹ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²ი. ბერიტაშვილის სახ. ექსპერიმენტული ბიოსამედიცინო ცენტრი, თბილისი, საქართველო

წარმოდგენილ ნაშრომში ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით ახადგაზრდა, ზრდასრულ და ასაკოვან მამრ ვირთაგებებში (n=12)

აღწერილია ჰიპოკამპის CA1 ველის ნატიფი აღნაგობა. ახალგაზრდა და ზრდასრული ცხოველების ულტრასტრუქტურა თითქმის მსგავსი იყო. გამოხატული განსხვავება გამოვლინდა ზრდასრულ და ასაკოვან ვირთაგვებს შორის.

ასაკოვანი ვირთაგვების რიგ ნეირონებში აღინიშნა მეტწილად ზომიერი ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები - ლიპოფუსცინის კონცენტრაციები, ზომიერად დესტრუქტირებული ციტოპლაზმური ორ-

განელები, ასევე პრესინაფსური მიტოქონდრიების და სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობრივი ცვლილებები. იშვიათ ნეირონებში ვლინდებოდა აპოპტოზის ნიშნები. მიღებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ასაკი იწვევს სელექციურ ულტრასტრუქტურულ მოდიფიკაციებს CA1 ჰიპოკამპის ველში. სავარაუდოა, რომ დაბერების პერიოდში ეს მოდიფიკაციები მიუთითებენ ნეიროტრანსმისიასა და ჰიპოკამპის რიგ ნეირონულ ქსელებში განვითარებულ ცვლილებებზე.

* * *