

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 1 (274) 2018



GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 1 (274) 2018

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 ბაზებში.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

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

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

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

Website:

www.geomednews.org

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

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

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

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

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

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

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

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

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

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

GEORGIAN MEDICAL NEWS

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

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

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

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

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Lauri Managadze - Head of Editorial board

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

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

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

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

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

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

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

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

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

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

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

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

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

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

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

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

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

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

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

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

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

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

Zimlitski M., Natchkebia L., Loria G., Zimlitski G., Gvazava V., Gardeev A. MODIFIED ANTEROLATERAL SURGICAL APPROACH IN TOTAL HIP REPLACEMENT	7
Ioffe I., Zelenyi I., Meleshchenko A., Meleshchenko N., Karpenko P. INDEXES OF CYTOKINE PROFILE OF BLOOD IN PATIENTS WITH COMPLICATED ERYSIPELAS.....	13
Nikoleishvili D., Koberidze G., Kutateladze M., Zumbadze G., Mariamidze A. BILATERAL ADRENOCORTICAL CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE.....	19
Orjonikidze Z., Orjonikidze R., Arutyunov S. PECULIARITIES OF THE OCCLUSION FORMATION IN DENTAL IMPLANT SUPPORTED ARTIFICIAL TEETH.....	24
Orjonikidze R., Orjonikidze Z., Shirokov I., Arutyunov S. NON-REMOVABLE DENTURE PROTOTYPES, EFFECTIVE IN DENTAL IMPLANTATION.....	31
Шишниншвили Т.Э., Суладзе Т.Д., Махвиладзе М.А., Пхаладзе М.З. МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ.....	38
Smaglyuk L., Solovei K., Liakhovska A. CHARACTERISTICS OF EMG-ACTIVITY OF MASTICATORY MUSCLES IN FUNCTIONAL TREATMENT OF PATIENTS AT RETENTION STAGE	42
Morchadze L., Margvelashvili V., Taboridze I., Aladashvili L. CORRELATION BETWEEN THE ORAL HYGIENIC CONDITION AND PSYCHO-SOCIAL FACTORS IN THE ELDERLY POPULATION OF IMERETI	48
Котова Н.В., Майчук В.О., Федоренко О.В. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ У ДЕТЕЙ	52
Chernobay L., Vasylieva O., Isaeva I., Derevianchenko N., Oliynyk A. A STUDY OF ADAPTIVE REACTIONS OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PSYCHOEMOTIONAL STRESS CONDITIONS	60
Утеулиев Е.С., Мухамеджанова Г.Е., Бапаева М.К., Сактапов А.К., Низтаева Э.Н., Жаксылык А.А., Атарбаева В.Ш. КОМПЛЕАНТНОСТЬ ВРАЧЕЙ ПРОТОКОЛАМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ....	64
Судейманова Г.П., Грехов Р.А., Зборовская И.А. КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРОМИАЛГИЕЙ	70
Grekhov R., Suleymanova G., Ramkhelawon M. EFFICIENCY OF BIOFEEDBACK THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS ..	74
Rekalov D., Prytkova A., Kulynych R., Protsenko G., Protsenko V. NEPHROPATHY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: DOES A SIGNIFICANT RISK EXIST?	79
Mirijanyan G. PECULIARITIES OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	88
Заикина Т.С., Бабаджан В.Д., Рындина Н.Г., Борзова Е.Ю., Ковалева Ю.А. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ НА АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫХ МЕДИАТОРОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2.....	92
Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Жунисова М.Б., Маденбай К.М. СВЯЗЬ СТЕПЕНИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЕ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В КАЗАХСТАНА	97

Zemlianitsyna O., Polozova L., Karachentsev I., Sinaiko V., Kravchun N. FEATURES OF EXCRETION OF MELATONIN IN URINE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH MANIFESTATIONS OF FIBROSIS AND ITS RELATIONSHIP WITH CERTAIN METABOLIC AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS	103
Махамбеталиева Н.С., Мершенова Г.Ж., Сейтекова А.Н., Жумабекова И.К., Мирзаева Б.Н. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	107
Vashakidze E., Imnadze T., Mikadze I. EFFECTIVE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTIONS WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS IN PRISONS SYSTEM.....	112
Сулаева О.Н., Черешнева Е.В., Карташкина Н.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И АДИПОКИНЫ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР)	116
Yeryomenko G. THE ROLE OF FRACTALKINE AND MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN THE PROGRESSION OF ASTHMA	125
Butsashvili M., Kamkamidze G., Kajaia M., Nelson K., Triner W., McNutt LA. MEASUREMENT OF PERSONAL RISK BEHAVIOR IN OCCUPATIONAL RISK STUDIES AMONG HEALTH CARE WORKERS.....	130
Wollina U., Gaber B., Koch A. PHOTODYNAMIC TREATMENT WITH NANOEMULSIFIED 5-AMINOLEVULINIC ACID AND NARROW BAND RED LIGHT FOR FIELD CANCERIZATION DUE TO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ULTRAVIOLET LIGHT IRRADIATION	138
Стравский Т.Я., Гантимуров А.В., Галицкая-Хархалис О.Я., Герасимюк Н.И., Говда Р.В. УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯИЧЕК КРЫС ПРИ СТЕНОЗЕ СЕМЕННОГО КАНАТИКА И ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРОВОТОКА РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ	143
Dekanosidze M., Saganelidze K., Mitagvaria N. EFFECT OF FREE RADICALS ON CALCITONIN-GENE-RELATED PEPTIDE MEDIATED VASODILATION	149
Таганиязова А.А., Султанова Г.Д., Курманалина М.А., Исаева Г.К., Раманкулова А.Б. ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ.....	152
Rigvava S., Kusradze I., Karumidze N., Dvalidze T., Katsitadze M., Barbakadze S., Bolkvadze D., Goderdzishvili M. NEW TEMPERATE ENTEROCOCCUS PHAGE VB_GEC_EFS_2 WITH POTENTIAL OF LYSOGENIC CONVERSION	158
Кинцурашвили Л.Г., Мшвилдадзе В.Д., Суладзе Т.Ш. АЛКАЛОИДЫ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ACONITUM ORIENTALE MILL. И ACONITUM NASUTUM FISCH. EX REICHENB. ФЛОРЫ ГРУЗИИ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	164
Аветисян Э.А., Петросян А.А., Аванесян Л.Г., Шогерян С.А., Саакян Н.А. ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИМПАТО-ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗВИТИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАУРИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	168
Verulava T., Jorbenadze R., Dangadze B. THE ROLE OF NON-PROFIT ORGANIZATIONS IN HEALTHCARE SYSTEM: WORLD PRACTICE AND GEORGIA.....	174

HAYKA

MODIFIED ANTEROLATERAL SURGICAL APPROACH IN TOTAL HIP REPLACEMENT

Zimlitski M., Natchkebia L., Loria G., Zimlitski G., Gvazava V., Gardeev A.

LLC Medical Center "MediClubGeorgia", Tbilisi, Georgia; LLC SofieMedGroup, Aktau, Kazakhstan

Total hip replacement became a treatment of choice for osteoarthritic hip joint, since Sir. John Charnley first introduces this procedure in 1960 year [1]. From that time authors presents us different surgical approaches for hip surgery. All of them have their advantages depending on implants design, patient's weight and severity of deformity. Tissue dissections based on sound knowledge of anatomic orientations is essential for best surgical outcomes.

Material and methods. In this paper, we have studied the difference between classic Watson Jones anterolateral approach and modified anterolateral approach started in our institution from 2004 y. in group of patients with BMI more then 30 - 412 patients, mean age was 66,5 y., male -157 (38.2%), female - 255 (61.8%). Primary diagnosis were: Idiopathic osteoarthritis - 379 (92%), Rheumatoid osteoarthritis - 16 (4%), DDH - 12 (3%). All surgeries were performed on supine position. All surgeries were performed by single surgeon. In 321 (78%) of cases modified approach was used. Only uncemented implants from Zimmer-Biomet were used.

Important surgical anatomy landmarks:

The antero-lateral approach has no true internervous plane, but does utilize the intermuscular plane between the Tensor Fascia Lata and the Gluteus medius, both of which are innervated by the superior gluteal nerve. The most important superficial landmarks in this approach are the GT, the anterior border of the femur, and ASIS. The interval between the TFL and GMed can be palpated in most patients who are not obese.

1. The iliotibial tract is classified as a deep fascia of the body, surrounding and connecting the muscles of the body to surrounding tissues. Functionally, the iliotibial tract extends the tensor fascia latae muscle into the lower thigh and leg, allowing it to function as an abductor, medial rotator and flexor of the thigh. It also allows the tensor fascia latae and gluteus maximus muscles to support the extension of the knee.

2. The Gluteus medius muscle is partially covered, on its lower-third part, by the gluteus maximus muscle. The gluteus medius works to provide rotation of the thigh outward from the center of the body, which enables a steady walking gait. Major abductor of thigh; anterior fibers help to rotate hip medially; posterior fibers help to rotate hip laterally. Innervation superior gluteal nerve. Blood supply superior gluteal artery.

3. The gluteus minimus is one of the secondary muscles that can produce hip extension. This muscle is located deep and somewhat anterior to (in front of) the gluteus medius. The gluteus minimus and gluteus medius are

separated by deep branches of the superior gluteal neurovascular bundle, a group of nerves and blood vessels. Along with the gluteus medius and tensor fasciae latae, the gluteus minimus serves as the primary internal rotator of the hip joint.

Anterolateral Approach (Watson-Jones)

The anterolateral approach was first described by Watson-Jones and provides good exposure to the hip without trochanteric osteotomy [2]. The approach utilizes the intermuscular plane between the tensor fascia latae and the gluteus medius. The patient is placed supine on a table with a moveable (kidney rest) segment to allow the buttock skin to hang freely. The incision is started 2.5 cm posterior and distal to the anterior superior iliac spine. It is then curved distally and posteriorly to the greater trochanter and extended 5 cm distal to the greater trochanter along the shaft of the femur (Fig. 1).

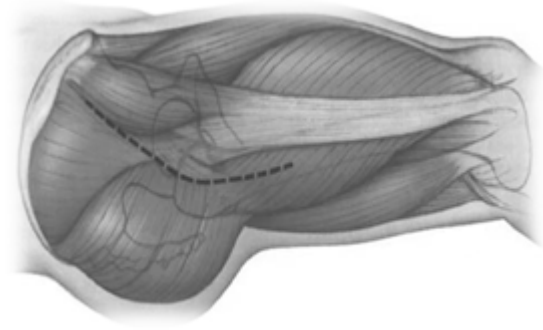


Fig. 1. Standard Watson -Jones incision

The interval between the tensor fascia latae and gluteus medius is then identified and divided midway between the anterior spine and greater trochanter. Dissection is continued proximally to locate and protect the inferior branch of the superior gluteal nerve innervating the tensor fasciae latae. The vastus lateralis and vastus ridge are then identified, and electrocautery is used to reflect the muscle proximally 1-2 cm from its origin. Blunt dissection is then continued to expose the capsule. A retractor is placed over the anterior wall of the acetabulum, and the capsule is incised longitudinally across the anterior superior femoral neck (Fig. 2,3).

The femoral head can then be dislocated by external rotation, traction, and adduction of the limb. A femoral neck osteotomy is performed using an oscillating saw. Retractors are placed anteriorly, posteriorly, and inferiorly to optimize visualization of the acetabulum. Exposure is

then optimized by using a wide retractor to elevate the femoral neck, and a small retractor is used to protect the gluteus medius and minimus. A blunt Au franc retractor can then be hooked under the iliopsoas tendon.

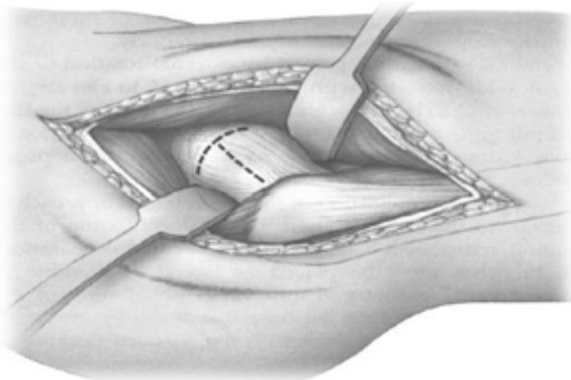


Fig. 2. Capsule incision

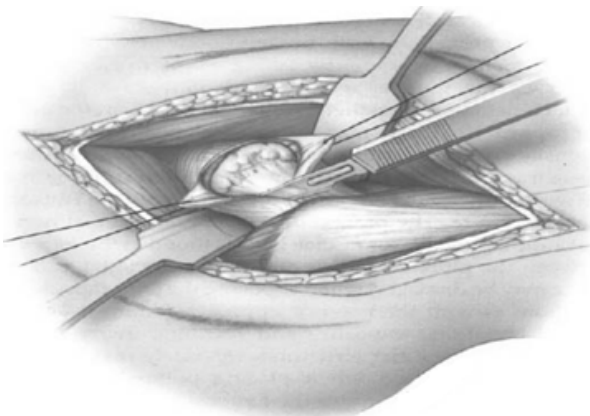


Fig. 3. Incision of the capsule



Fig. 4. Patient's position on the table

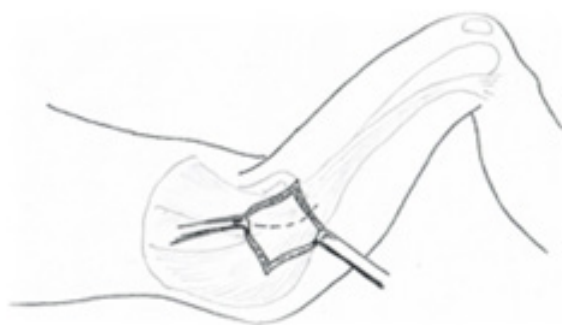


Fig. 5. Fascia lata Incision and prominent subcutaneous fat

Modified Anterolateral Approach

Patient lies in supine position, with kidney pillow under sacrum, this allows the buttock skin to hang freely, both legs are draped and the hip joint is flexed at 45 degrees and slightly adducted (Fig. 4). This allows surgeon easily identify great trochanter of the femur, which is more prominent in this position. This position is useful in obese patient.

Oblique incisional line starts from 2,5 cm proximal from the tip of greater trochanter and goes distally parallel to the center of femoral bone, it is perpendicular to the line drawn from anterior superior iliac spine to the center of the great trochanter. Total length is 10-12 cm, but it depends on the weight of a patient and if it is demanding it's easy extendable.

After incision, subcutaneous fat is released from fascia latae to get a mobile window, which helps surgeon to avoid trauma to fascia and deep muscles. Fascia is incised parallel to its fibers, which are easily identified at flexed hip (Fig. 5).

Anterior part of the gluteus medius is detached from the greater trochanter with curved incision 2-3 cm, its muscular part is bluntly dissected about 3 cm from insertion. It's very important not to damage superior gluteal artery and nerve [3] which lies approximately 5-7 cm proximally from greater trochanter. Damage of this nerve leads to Trendelenburg sing [4].

Under gluteus medius surgeons may see the degenerated gluteus minimus or pre-capsular fat. Gluteus minimus is detached from it's trochanteric insertion and the fat is removed. After two Hoffman retractors are placed and the joint capsule is incised T shape. This leads denervation of the capsule. Capsule in not excised, flaps are sutured and retracted.

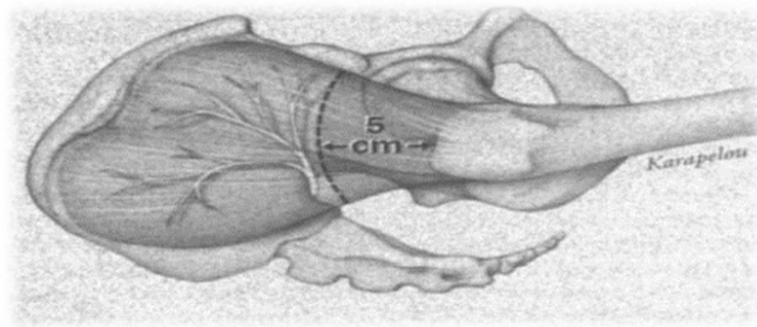


Fig. 6. Anatomical location of the superior gluteal artery and nerve



Fig. 7. Capsule incision and suturing



Fig. 8. Position of the retractors for perfect view of the acetabulum

Further femoral head is dislocated from the joint and the femoral neck resection is performed. Hoffman retractors are placed in acetabulum.

This approach provides a good visualization to both acetabulum and femoral neck. In fourth position the angle of the skin incision makes surgeon easy to insert femoral rasp in the channel, avoiding pressure on the skin and gluteus medius with Hoffman retractor.

After implantation Capsule is sutured. It is not reattached to the trochanter to avoid impingement syndrome. Anterior part of the gluteus medius is sutured to its insertion and Fascia Lata is closed.

Advantages:

The key advantages of the approach include stability, less chance of posterior dislocation, This is very important especially in obese patients which has higher rate of dislocation because of stronger lever force [6], less risk

to sciatic nerve damage unless during dislocation where traction can stretch the nerve. Precautions should also be taken not to damage the superior gluteal nerve.

Disadvantages:

One of the key limitations is that possibility of abductors getting weak during dissection or by denervation of the nerve supply [4].

Damage to superior gluteal nerve and lateral circumflex femoral artery (LCFA) should be kept in mind. Damage to the femoral nerve and vessels are a relatively rare complication.

Results and their discussion. The question regarding which surgical approach to the hip to use to implant an artificial hip prosthesis has been debated extensively. Despite this, there is no consensus regarding which approach is best for primary THA. The advantages and disadvantages of each approach have been well documented and

the choice of which approach to use has largely depended on surgeon preference, which in turn is a reflection of the surgeon's training and experience.

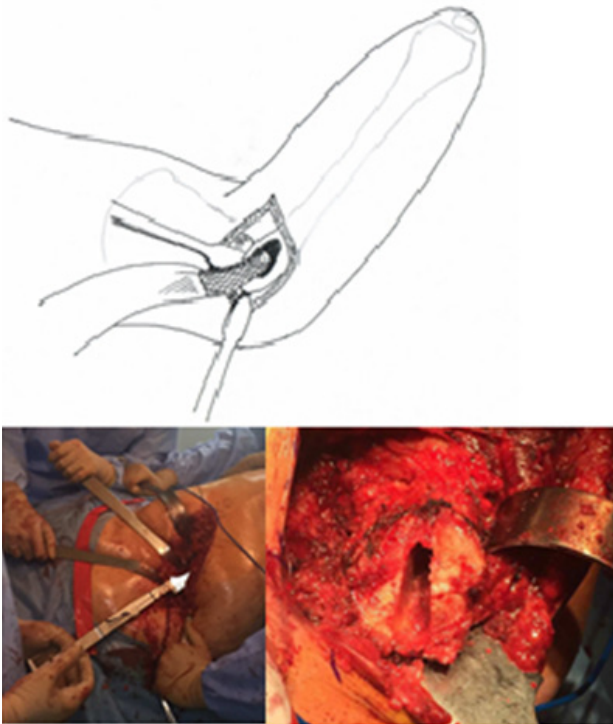


Fig. 9. Incision provides excellent view for femoral reaming

The posterior approaches for mini-incision hip replacement surgery still require a posterior capsulotomy and posterior dislocation of the hip to achieve a view for implantation of the prosthesis. Posterior approaches traditionally have been associated with a higher rate of postoperative dislocation [1,12,16]. This complication has been postulated to be caused by division of the posterior capsule. To circumvent this problem, investigators have done a repair of the capsule and short external rotators after inserting the implants. This usually considerably has decreased the rate of dislocation [8] but in some series, it has been associated with no considerable change in the dislocation rate and in other studies, the repair has been found incompetent by postoperative radiographic investigation. Even with the best results, posterior dislocation still occurs in some patients. The posterior approach has the benefits of preserving abductor function and providing good exposure of the proximal femur and acetabulum. The main disadvantage seems to be the reportedly higher dislocation rates compared with those of other approaches [2,15].

The anterior approaches to the hip have been associated with a lower risk of postoperative dislocation [7,10]. These approaches have been popular for the insertion of hemiarthroplasties and THRs. Anterior approaches have provided very good exposure for the acetabulum and femur for prosthesis implantation, and a number of these approaches have been described [5,9]. They all have in

common the division of the anterior 25 to 50% in the gluteus medius and minimus or reflection of that portion of the abductors with a sleeve of vastus lateralis attached either through the fascia or bone removed from the greater trochanter. The divided abductors have then been repaired during incision closure. These lateral approaches have eliminated many of the complications associated with complete osteotomy of the greater trochanter, but they present other potential problems. Damage to the superior gluteal nerve frequently is encountered [1,2,3,13]. Many patients either recover or show few problems, but complete muscle denervation probably is present in 10% of hips postoperatively [3]. This complication always is associated with a notable limp and compromised patient function [3,14]. There is a safe area extending 3 to 5 cm proximal to the tip of the greater trochanter [6]. If the division of the gluteus medius is limited to this area, the possibility of superior gluteal nerve injury is minimized. Given this normally safe area, it may, however, be impossible to eliminate this nerve injury completely because of anatomic variations seen in some patients [6]. Furthermore, when the repaired gluteus medius and minimus fail to heal properly after repair, a persistent limp and positive Trendelenburg sign occur in an additional group of patients [3]. Obrant et al [11] reported an average 23% decrease in abduction strength after anterolateral exposure. Trying to minimize this muscle weakness is one of the factors that has led to the development of so many variations of this procedure. To promote healing of these reattached muscles, surgeons have prescribed the use of crutches for 6 to 8 weeks and delayed patient rehabilitation. This limited activity is directed at supporting the repaired tendons during healing.

If an anterolateral approach, which splits the vastus lateralis muscle, is used, additional bleeding often is encountered from injury to a transverse branch of the lateral circumflex femoral artery. Nerve injury to the posterior portions of the vastus lateralis also can occur because the femoral nerve enters the muscle proximally and medially. Division of the muscle can leave the posterolateral portion denervated.

With the modification of the Watson-Jones approach described in this article, the musculature around the hip is minimally disrupted. This should lead to a faster and more complete recovery. Injury to the superior gluteal nerve supply to the tensor is unlikely because of the proximal location of the nerve and the limited distal opening in the interval between the tensor and the medius. Additionally, because of the fact that the posterior capsule usually is not disrupted, the incidence of posterior dislocation should be considerably less than with posterior approaches.

One distinct advantage of this modification of the Watson-Jones approach is that it accommodates any design of prosthesis. Any contemporary acetabular or femoral prosthesis can be inserted through this exposure. Fully

porous coated, proximally porous coated, and grit-blasted taper stems have been used in our patients. This is valid also for cemented implants. To pressurize the cement for femoral fixation, the surgeon must make sure that a long enough pressurization nozzle is used. The exposure is adequate to accommodate most current prostheses. This surgical approach can be used in almost all patients. For the first few patients operated on using this approach, the surgeon should choose slender patients with reasonably good range of motion and minimal deformity. In learning the approach, an incision 1 to 2 cm longer in each direction makes the exposure easier. The incision can be shortened as the surgeon's becomes more experienced. Patients who are extremely obese or very muscular are the most difficult to achieve adequate exposure. In these patients it is often helpful to make the incision a few centimeters longer distally. Additionally, the most important structure to release to assist with exposure and minimize forced exposure is the capsule. If the posterior capsule is not adequately surgically released, the tendency is to put more pressure on the femur in adduction, extension and external rotation and this can result in femoral shaft fracture. Patients who have had previous anatomy-changing fractures or have retained internal fixation devices (sliding nail or blade plate) should be done with a larger incision.

REFERENCES

1. Abitbol JJ, Gendron D, Laurin CA, Laurin CA, Beaulieu MA: Gluteal nerve damage following total hip arthroplasty. A prospective analysis // *J Arthroplasty* 1990; 5:319–322.
2. Akita K, Sakamoto H, Sato T: The cutaneous branches of the superior gluteal nerve with special reference to the nerve to tensor fascia lata // *J Anat* 1992;180:105–108.
3. Baker AS, Bitounis VC: Abductor function after total hip replacement: an electromyographic and clinical review // *J Bone Joint Surg*. 1989; 71:47–50.
4. Berry DJ, Berger RA, Callaghan JJ, et al. Symposium: Minimally invasive total hip arthroplasty // *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:2235–2246.
5. Einar Amli, Leif I, Ove Furnes, Oystein Hovik, Sigbjorn Dimmen. Worse patient-reported outcome after lateral approach than after anterior and posterolateral approach in primary hip arthroplasty A cross-sectional questionnaire study of 1,476 patients 1–3 years after surgery. Received 29 Aug 2013, Accepted 13 Apr 2014; 463–469.
6. Eksioglu F, Uslu M, Gudemez E, Atik OS, Tekdemir I: Reliability Clinical Orthopaedics 254 Bertin and Röttinger and Related Research of the safe area for the superior gluteal nerve // *Clin Orthop*. 2003; 412:111–116.
7. Khan T., Knowles D. Damage to the Superior Gluteal Nerve During the Direct Lateral Approach to the Hip: A Cadaveric Study .Central Manchester and Manchester Children's University Hospital, United Kingdom Royal Lancaster Infirmary, Lancaster, United Kingdom: December 2007.
8. Ko CK, Law SW, Chiu KH. Enhanced soft tissue repair using locking loop stitch after posterior approach for hip hemiarthroplasty // *J Arthroplasty*. 2001;16:207–211.
9. Light TR, Keggi KJ. Anterior approach to hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1980;152:255–260.
10. Lindgren V., Wretenberg P., Kärrholm J., Garellick G., Rolfson O. Patient-reported outcome is influenced by surgical approach in total hip replacement study of the Swedish Hip Arthroplasty Register including 42 233 patients // *J Published*. 2014: 5.
11. Obrant J, Rinsberg K, Sanzen L: Decreased abduction strength after Charnley hip replacement without trochanteric osteotomy // *Acta Orthop Scand* 1989; 60:305–307.
12. Petis S., Howard JL., Lanting BL., Vasarhelyi EM. Surgical approach in primary total hip arthroplasty: anatomy, technique and clinical outcomes // *Can J Surg*. 2015; 58(2): 128–139.
13. Picado Celso H. Garcia, Flávio L., Marques Wilson Jr. Damage to the Superior Gluteal Nerve after Direct Lateral Approach to the Hip // *Clinical Orthopaedics & Related Research*: 2007; 455: 209–211.
14. Pospischill M., Kranzl A., Attwenger, B. Knahr K. Minimally Invasive Compared with Traditional Transgluteal Approach for Total Hip Arthroplasty: A Comparative Gait Analysis // *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume*: 2010; 92(2): 328–337.
15. Queen RM., Appleton S., Butler RJ., Newman ET., Kelley SS., Attarian DE., Bolognesi MP. Surgical management of recurrent dislocation after total hip arthroplasty // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2014; 100(1).
16. Woo RY, Morrey BF: Dislocation after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 64:1295–1306, 1982. 39. Woolston ST, Rahimtoola ZO. Risk factors for dislocation during the first 3 months after primary total hip replacement // *J Arthroplasty* 1999; 14:662–668.

SUMMARY

MODIFIED ANTEROLATERAL SURGICAL APPROACH IN TOTAL HIP REPLACEMENT

Zimlitski M., Natchkebia L., Loria G., Zimlitski G., Gvazava V., Gardeev A.

LLC Medical Center "MediClubGeorgia", Tbilisi, Georgia; LLC SofieMedGroup, Aktau, Kazakhstan

In this paper, we have studied the difference between classic Watson Jones anterolateral approach and modified anterolateral approach started in our institution from 2004 y. in group of patients with BMI more than 30 - 412 patients, mean age was 66,5 y., male -157 (38.2%), female - 255 (61,8%). Primary diagnosis were: Idiopathic osteoarthritis - 379 (92%), Rheumatoid osteoarthritis - 16 (4%), DDH - 12 (3%). All surgeries were performed on supine position. All surgeries were performed by single surgeon. In 321 (78%) of cases modified approach was used. Only uncemented implants from Zimmer-Biomet were used.

In our study we conclude that the differences between these two approaches were hip flexion, gluteus medius partial detachment and oblique incision of the skin, but these three point makes the approach much more easier to perform because in flexed position M.Gluteus Medius and M. Tensor Fascia Lata are more relaxed and in 4th position oblique incision protects the skin from damage caused by femoral rasp.

Keywords: total hip replacement, modified anterolateral surgical approach

РЕЗЮМЕ

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПЕРЕДНЕ-ЛАТЕРАЛЬНЫЙ ДОСТУП ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Зимлицкий М.Г., Натчкебиа Л.Л., Лория Г.З.,
Зимлицкий Г.М., Гвазава В.М., Гардеев А.В.

АО Медицинский центр "MediClubGeorgia", Тбилиси,
Грузия; АО SofieMedGroup, Актау, Казахстан

Полная замена тазобедренного сустава стала операцией выбора при лечении остеоартроза тазобедренного сустава. Многие хирурги используют различные хирургические доступы к тазобедренному суставу. Все они имеют свои преимущества в зависимости от дизайна имплантов, веса пациента и степени тяжести деформации. Хорошая анатомическая ориентация при диссекции тканей необходима для достижения лучших результатов хирургического лечения. В проведенном исследовании изучена разница между классическим антеролатеральным подходом Уотсона Джонса и модифицированным антеролатеральным подходом, внедренным нами с 2004 г. у пациентов с индексом массы тела >30. Прооперированы 412 пациентов, средний возраст - 66,5 лет, мужчин 157 (38,2%), женщин 255 (61,8%). Первичный диагноз: идиопатический остеоартрит - 379 (92%), ревматоидный остеоартрит - 16 (4%), дисплазия сустава - 12 (3%). Операции выполнялись в положении больного лежа на спине. В 321 (78%) случае выполнялся модифицированный доступ. Использовались только нецементированные импланты компании Zimmer-Biomet.

Анализ результатов исследования позволяет заключить, что различия между представленными двумя хирургическими доступами заключались в сгибании бедра, частичном отслоении ягодичной мышцы и косом разрезе кожи. Эти три момента делают доступ намного легче выполнимым, поскольку в согнутом положении бедра в тазобедренном

суставе M.Gluteus Medius и M. Fascia Lata более расслаблена и в четвертой позиции косой разрез кожи защищает ее от повреждений, вызванных бедренным рашпилем.

რეზიუმე

მოდულიცირებული წინა-ლატერალური მიდგომა მენჯ-ბარძაყის სახსრის ენდოპროთეზირებაში

მ. ზიმლიცკი, ლ. ნატყებია, გ. ლორია, გ. ზიმლიცკი,
გ. გვაზავა, ა. გარდეევი

სამედიცინო ცენტრი "მედიკლაბჯორჯია",
თბილისი, საქართველო; SofieMedGroup, აქტაუ,
ყაზახეთი

შევისწავლეთ განსხვავება სტანდარტულ ვატსონ-ჯონსის განაკვეთსა და მოდიფიცირებულ ვატსონ-ჯონსის განაკვეთს შორის, რომელიც ჩვენს მიერ გამოიყენება 2004 წლიდან 412 პაციენტში, რომელთა სხეულის მასის ინდექსი აღემატებოდა 30-ს. საშუალო ასაკი - 66,5 წ., მამაკაცი - 157 (38,2%), ქალი - 255 (61,8%). პირველადი დიაგნოზები იყო შემდეგი: იდიოპათიური ოსტეოართროზი - 379 (92%), რემატოიდული ართროზი - 16 (4%), მენჯ-ბარძაყის სახსრის დისპლაზია - 12 (3%). ყველა ოპერაცია ჩატარებულია პაციენტის ზურგზე მდებარეობით საოპერაციო მაგიდაზე. 321 (78%) პაციენტებში გამოიყენებულ იყო მოდიფიცირებული ქირურგიული მიდგომა. გამოიყენებულა მხოლოდ კომპანია „Zimmer-Biomet“-ის უცემენტო ტიპის იმპლანტები. ჩატარებული კვლევის შედეგებით დადგინდია, რომ სტანდარტულ და მოდიფიცირებულ განაკვეთებს შორის განსხვავებას წარმოადგენს მენჯ-ბარძაყის სახსარში მოხრა, დუნდულოს საშუალო კუნთის ნაწილობრივი აშრეება და კანის ირიბი განაკვეთი. ეს სამი განსხვავება საშუალებას აძლევს ქირურგს უფრო ადვილად შეასრულოს ჩარევა, რადგანაც მოხრილ მდგომარეობაში დუნდულოს საშუალო კუნთი და ფართე ფასციის დამჭიმავი კუნთი მოდუნებულია. კანის ირიბი განაკვეთი კი საშუალებას იძლევა ქირურგი მიუდგეს ბარძაყის ყელს თავისუფლად და არ დააზიანოს კანი ბარძაყის რაშპით.

INDEXES OF CYTOKINE PROFILE OF BLOOD IN PATIENTS WITH COMPLICATED ERYSIPELAS

Ioffe I., Zelenyi I., Meleshchenko A., Meleshchenko N., Karpenko P.

State Establishment "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Lugansk region, Ukraine

According to data of modern epidemiological studies, the incidence of erysipelas has a clearly pronounced tendency to further increase [3,6]. It is worth noting that also purulent-necrotic complications in patients with erysipelas often occur along with destructive phlegmonous and gangrenous forms of erysipelas that require surgical treatment [7,10-12]. In the preantibiotic period, the most frequent systemic complications of erysipelas were pneumonia and sepsis, which were often observed in one patient and detected in 30-40% of all patients with complications. Nowadays as purulent-inflammatory complications prevail abscesses, phlegmon and thrombophlebitis [5]. This modification of clinical picture of erysipelas is associated with evolution of the infectious pathology in whole [2,8]. In this regard, pathophysiological mechanisms of erysipelas have recently undergone a detailed study, while the essential role of immune disorders in the recurrence and severity of the disease is postulated [4,13,14]. Based on these data, new approaches to treatment and medical rehabilitation of patients with erysipelas are being developed, and the expediency of including in complex therapy of this disease remedies possessing antioxidative and immunomodulating properties is established [1,9].

Based on the above, for clinical practice is important to study the indices of the cytokine blood profile in patients with erysipelas with purulent-inflammatory complications, which will allow developing pathogenetically substantiated approaches to the therapy of this pathology.

Purpose – study the indices of cytokine blood profile in patients with erysipelas with complicated forms of this disease.

Material and methods. 157 patients with erysipelas were examined, including 30 patients with such complication as gangrene, 30 with phlegmon, 32 patients with erysipelas complicated by abscess, 30 patients with complication of erysipelas with thrombophlebitis of the shin and 35 patients with primary uncomplicated erysipelas. Age of examinees ranged from 25 to 59 years, among them 80 men and 77 women. Localization of the local inflammatory focus in all observed patients was on the lower extremities (shin, back of foot, lower third of the thigh). Informed consent was obtained from each subject.

Treatment was typical - antibacterial, anti-inflammatory drugs, vitamins and if necessary, surgical treatment.

Apart from conventional clinical and biochemical studies, all patients were subjected to a special immunological study including estimation the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in the serum by ELISA using laboratory equipment manufactured by

Sanofi Diagnostics Pasteur (France) on the enzyme immunoassay analyzer PR 2100. Concentration of cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) in blood was determined using reagents Protein Contour Company Ltd. (Russian Federation, St. Petersburg).

Statistical processing of research results was carried out using analysis of variance in licensed software package Statistica 12, taking into account the basic principles of usage of statistical methods in clinical trials.

Results and their discussion. The blood content of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-4) in patients with erysipelas was analyzed. It was found that before the start of treatment in an acute period of the disease, was noted a significant increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood of patients with erysipelas, which was more pronounced in patients with purulent-necrotic complications development (Table).

In the table is shown that in the presence of such complication of erysipelas as gangrene, the IL-1 β content in the blood serum is 64.2 ± 1.9 pg/ml that is 3,4-fold higher ($P < 0,001$) compared to norm. The level of another pro-inflammatory cytokine IL-2, was 1,94-fold higher than norm in acute period of erysipelas, complicated by gangrene ($P < 0,001$). Concentration of TNF- α in patients with erysipelas complicated by gangrene was increased by 2,27 times in average to the corresponding norm value ($P < 0,001$) and serum level of IL-6 was 1,98-fold higher ($P < 0,001$). Level of anti-inflammatory IL-4 in the examined patients with erysipelas, complicated in the acute period of the disease by development of gangrene, was slightly elevated relative to the norm, and namely 1,16-fold ($P < 0,05$). Based on the foregoing, was noted a significant increase of indices of the cytokine blood profile, which characterize the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine, and namely the IL-2/IL-4 index on average was 1,68-fold ($P < 0,001$), IL-1 β /IL-4 - 2,95-fold ($P < 0,001$), TNF- α /IL-4 - 1,95-fold ($P < 0,001$) and the IL-6/IL-4 - 1,69-fold higher ($P < 0,001$) with respect to the norm.

Thus, it was found that in the acute period of erysipelas complicated by such purulent-necrotic state as gangrene, a significant increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-2, TNF- α and IL-6 is documented with a slight increase in concentration of anti-inflammatory cytokine IL-4. Due to these changes in the cytokine profile of patients with erysipelas complicated by gangrene, the indices characterizing the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in examined patients were significantly in-

Table. Concentration of cytokines in the sera of patients with erysipelas ($M \pm m$)

Indexes of cytokine profile of blood	Norm	Groups of patients with complicated erysipelas				primary uncomplicated erysipelas (n=35)
		gangrene (n=30)	phlegmon (n=30)	abscess (n=32)	thrombophlebitis (n=30)	
IL-1 β , pg/ml	18,8 \pm 1,7	64,2 \pm 1,9***	58,1 \pm 1,7***	42,2 \pm 1,6***	39,4 \pm 1,8***	32,6 \pm 1,6***
IL-2, pg/ml	20,8 \pm 1,4	40,4 \pm 1,8***	39,9 \pm 1,6***	32,5 \pm 1,5***	30,6 \pm 1,4**	30,8 \pm 1,4**
TNF- α , pg/ml	39,6 \pm 2,0	89,8 \pm 2,3***	80,4 \pm 1,9***	72,3 \pm 1,7***	65,6 \pm 1,6***	50,6 \pm 2,2*
IL-6, pg/ml	24,4 \pm 1,2	48,2 \pm 2,1***	46,1 \pm 1,8***	40,4 \pm 1,5***	39,2 \pm 1,7**	36,2 \pm 2,0*
IL-4, pg/ml	47,2 \pm 1,6	54,6 \pm 1,8*	53,4 \pm 1,5*	52,6 \pm 1,3	51,4 \pm 1,3	50,3 \pm 2,2
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,74 \pm 0,03***	0,75 \pm 0,03***	0,62 \pm 0,04***	0,6 \pm 0,03***	0,61 \pm 0,03***
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	1,18 \pm 0,05***	1,09 \pm 0,05***	0,8 \pm 0,05***	0,77 \pm 0,04***	0,65 \pm 0,04***
TNF- α /IL-4	0,84 \pm 0,04	1,64 \pm 0,06***	1,51 \pm 0,05***	1,37 \pm 0,03***	1,28 \pm 0,04***	1,01 \pm 0,04**
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,88 \pm 0,04***	0,86 \pm 0,03***	0,77 \pm 0,02**	0,76 \pm 0,02**	0,72 \pm 0,03**

note: Reliability of difference with respect to the norm * - at $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$

creased ($P < 0,001$), which indicates the prevalence of pro-inflammatory properties of serum in this subgroup of patients over anti-inflammatory.

In patients with erysipelas complicated by phlegmon, as a result of the conducted studies were observed similar changes in indexes of cytokine profile of blood. Indeed, in the acute period of erysipelas complicated by phlegmon, similarly as in patients with gangrene, there was a significant increase in the level of pro-inflammatory cytokines in the serum. So, the serum content of IL-1 β had 3,1-fold increase compared to the norm ($P < 0,001$), IL-2 1,92-fold increase ($P < 0,001$), TNF- α 2,0-fold ($P < 0,001$), the level of IL-6 was 1,89-fold higher ($P < 0,001$). Concentration of anti-inflammatory IL-4 in the examined patients with phlegmonous form of erysipelas was moderately increased - on average 1.13 times ($P < 0,05$) relative to the corresponding norm. In patients of this subgroup, the corresponding cytokine indices were increased significantly, namely the IL-2/IL-4 ratio to $0,75 \pm 0,03$, that is on average 1.7 times higher than the norm ($P < 0,001$), IL-1 β /IL-4 ratio was $1,09 \pm 0,05$, which is on average 2.73 times higher than norm ($P < 0,001$). TNF- α /IL-4 ratio in this period was $1,51 \pm 0,06$, which is 1.8 times higher than the norm ($P < 0,001$). IL-6/IL-4 index in patients with erysipelas complicated by phlegmon was $0,86 \pm 0,03$, that is 1.65 times higher than the norm ($P < 0,001$). Thus, the conducted immunological studies made it possible to establish that in the acute period of erysipelas complicated by phlegmon, serum content of the studied pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-6) is significantly increased, while the level of anti-inflammatory cytokine IL-4 increases very moderately, herewith cytokines indices, which characterize the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with erysipelas complicated by phlegmon, also significantly increase. This indicates prevalence in the serum of patients with erysipelas complicated by phlegmon pro-inflammatory

properties of serum over anti-inflammatory. In comparative analysis of the studied parameters of patients with gangrenous and phlegmonous forms of erysipelas, it was established that there were no reliable differences in the analyzed parameters, both in the content of cytokines as well as in the corresponding indices ($P > 0,05-0,1$). Thus, in patients with erysipelas complicated by gangrene or phlegmon were revealed identical changes in the cytokine profile in the form of a significant increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines with a relative deficiency of anti-inflammatory ones. The degree of increase in the content of pro-inflammatory cytokines in these two destructive forms of erysipelas was almost the same.

In patients with a localized form of necrotic-purulent complication (abscess), tendency of changes in the cytokines profile was similar to that in patients with destructive forms of erysipelas (phlegmonous and gangrenous), but the extent of the observed shifts was in most cases less pronounced. So, the content of IL-1 β in the serum of patients with erysipelas with abscess was $42,2 \pm 1,6$ pg/ml, which was 2.24 times higher than the norm ($P < 0,001$), being herewith 1.52 times lower than in patients with gangrene ($P < 0,01$) and 1.38 times lower than in patients with erysipelas complicated by phlegmon ($P < 0,01$). Level of IL-2 before the start of treatment in the blood of patients with erysipelas complicated by abscess was $(32,5 \pm 1,5)$ pg/ml, which is 1.56 times higher than the norm ($P < 0,01$) and in the same time 1,24-fold lower than in patients with erysipelas complicated by gangrene ($P < 0,05$) and 1.23-fold lower than in patients with erysipelas, complicated by phlegmon ($P = 0,05$). Concentration of TNF- α in the serum of patients with erysipelas complicated by abscess was on the average $(72,3 \pm 1,7)$ pg/ml, which was 1.83 times higher than the norm of this index ($P < 0,001$), and at that the same time 1.24-fold lower than in patients with gangrenous form of erysipelas ($P < 0,05$) and 1.11 times lower than in patients whose erysipelas was complicated by

phlegmon ($P=0.05$). Concentration of pro-inflammatory IL-6 in the serum of patients with erysipelas complicated by abscess before the start of treatment was (40.4 ± 1.5) pg/ml, which is 1.66 times higher than the norm ($P<0.001$), 1.2 times lower than in patients with erysipelas, complicated by gangrene ($P<0.05$) and 1.14 times lower than in patients with phlegmon being developed in the acute period of the disease ($P=0.05$).

Concentration of anti-inflammatory cytokine IL-4 in patients with erysipelas complicated by abscess was on the average (52.6 ± 1.3) pg/ml, which corresponded to the upper limit of the norm of this index ($P>0.05$). It was found that there were significant differences between serum IL-4 levels in comparison with other complications of erysipelas - phlegmon and gangrene ($P>0.05$). Cytokine profile indices, reflecting the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines content in the sera of patients with erysipelas with abscess, were increased, although to a lesser degree than in patients with phlegmonous or gangrenous forms. So, IL-2/IL-4 ratio in the patients with erysipelas complicated by abscess averaged 0.62 ± 0.04 , which is 1.4 times higher than the norm ($P<0.001$) and simultaneously 1.2 times lower than in patients with gangrene ($P<0.05$) and 1.21 times lower than the corresponding index in patients with phlegmonous form of erysipelas ($P<0.05$). IL-1 β /IL-4 ratio was increased in patients with erysipelas complicated by abscess, an average of 0.8 ± 0.05 , that is, 2.0 times greater in comparison to the corresponding norm value ($P<0.001$), at the same time 1.48 times lower relative to the given index in patients with erysipelas complicated by gangrene ($P<0.01$) and 1.36 times lower than in the patients with phlegmonous form of erysipelas ($P<0.05$). TNF- α /IL-4 index in patients with erysipelas complicated by abscess was 1.37 ± 0.03 before the start of treatment, which is 1.63 times higher than the corresponding norm value ($P<0.001$) and simultaneously 1,2 times lower than this index in patients with gangrenous form of erysipelas ($P<0.05$) and 1.1 times lower than in patients with erysipelas, complicated by phlegmon ($P=0.05$). IL-6/IL-4 ratio in patients with erysipelas complicated by abscess averaged 0.77 ± 0.02 , which was 1.48 times higher than the norm ($P<0.01$), and at the same time 1,14 times lower than in patients with erysipelas complicated by gangrene ($P<0.05$) and 1.12 times lower than in patients with development of such complication as phlegmon ($P=0.05$).

In case of erysipelas complicated by thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin, content of IL-1 β in the blood serum of patients was 2.1 times higher than the norm ($P<0.001$), 1.63 times lower in comparison with gangrenous form of erysipelas ($P<0.01$) and 1.47 times lower than in patients with development of phlegmon as complication ($P<0.001$). There were no significant differences between serum IL-1 β in patients with erysipelas with development of abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin ($P>0.05$). The content of

IL-2 in the serum of patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin, before the start of treatment averaged (30.6 ± 1.4) pg/ml, which was 1.47 times higher than the corresponding norm value ($P<0.001$). At the same time, the level of IL-2 in the serum of patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin was 1.32 times lower than the corresponding index in patients with erysipelas complicated by gangrenous process ($P<0.01$) and 1.3 times lower than the content of IL-2 in the blood of patients with erysipelas complicated by phlegmon ($P<0.05$). There were no significant differences between the level of IL-2 in the blood of patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin.

The level of TNF- α in patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin before the start of treatment was (65.6 ± 1.6) pg/ml, which is 1.66 times higher than normal value ($P<0.001$), 1.37 times lower than the corresponding index in patients with erysipelas complicated by gangrene ($P<0.01$) and 1.23 times lower than in patients with such complication of erysipelas as phlegmon ($P<0.01$). There were no significant differences between serum TNF- α levels in patients with erysipelas complications such as abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous vein of the shin ($P>0.05$). Content of pro-inflammatory IL-6 in the serum of patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis increased by 1.6 times relative to the norm ($P<0.01$) and averaged (39.2 ± 1.7) pg/ml. At the same time, the level of IL-6 in the serum of patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis was 1.23 times lower than before the start of treatment in patients whose erysipelas course was complicated by gangrene ($P<0.05$) and 1,18 times lower than in patients with erysipelas complicated by phlegmon ($P=0.05$). There was no significant difference between the level of IL-6 in the sera of patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the lower leg ($P>0.05$).

Serum content of anti-inflammatory IL-4 in patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis corresponded to the upper limit of the norm of this index ($P>0.05$), and did not significantly differ from other subgroups of patients with complications of erysipelas ($P>0.05$). Based on the foregoing, in patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin, there was an increase in all analyzed indices, which reflect the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines in serum. So, the IL-2/IL-4 index in patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis averaged 0.6 ± 0.03 , which is 1.36 times higher than the norm of this index ($P<0.001$). At the same time, this index was 1.19 times lower than in patients with erysipelas complicated by gangrene ($P<0.05$), and 1.25 times lower than in patients whose erysipelas was complicated by appearance of phlegmon ($P<0.05$). There were no significant differences between the level of this index in patients with erysipelas

with such complications as abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous vein of the shin ($P > 0.05$). IL-1 β /IL-4 ratio in patients with erysipelas, who had thrombophlebitis, was 0.77 ± 0.04 before the start of treatment, which is 1.93 times higher than the corresponding norm value ($P < 0.001$). At the same time, IL-1 β /IL-4 ratio in these patients was 1.53 times lower than in patients with erysipelas complicated by gangrene ($P < 0.01$) and 1.42 times lower than in patients with erysipelas complicated by phlegmon ($P < 0.01$). There were no significant differences in this parameter in patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin ($P > 0.05$).

TNF- α /IL-4 ratio in patients with erysipelas complicated by thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin was 1.28 ± 0.04 before the start of treatment, which is 1.52 times higher than the norm ($P < 0.001$) and at the same time, below the values of this ratio in patients with erysipelas, complicated by gangrene, by 1.28 times ($P < 0.05$) and phlegmon - by 1.18 times ($P = 0.05$). There were no significant differences between TNF- α /IL-4 ratio in patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis ($P > 0.05$). IL-6/IL-4 index was elevated in patients with erysipelas complicated with thrombophlebitis of the subcutaneous vein of the shin, in average to 0.76 ± 0.02 , which is 1.46 times higher than the normal value ($P < 0.01$). At the same time, this index was significantly lower than in patients with the presence of destructive forms of erysipelas - phlegmonous or gangrenous ($P = 0.05$). There was no significant difference between the values of the IL-6/IL-4 index in patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis of subcutaneous veins of the shin ($P > 0.05$).

While analyzing cytokine profile of peripheral blood in patients with primary uncomplicated erysipelas, was also established activation of pro-inflammatory cytokines, but significantly less pronounced than in patients with complicated erysipelas. So, before the treatment, the level of IL-1 β in the serum of patients with primary uncomplicated erysipelas averaged (32.6 ± 1.6) pg/ml, which is 1.73 times higher than the corresponding norm value ($P < 0.001$). At the same time, the content of IL-1 β in the serum of patients with erysipelas complicated by gangrene was an average 1.97 times higher than in patients with a primary uncomplicated erysipelas with a moderate course of the disease ($P < 0.001$). In patients whose erysipelas was complicated by phlegmon, the level of IL-1 β before the start of treatment was 1.78 times higher than in patients with a primary uncomplicated form of erysipelas ($P < 0.001$). In patients with erysipelas complicated by the development of abscess, the content of IL-1 β in the blood serum before the start of treatment was in average 1.29 times higher than in patients with primary uncomplicated erysipelas ($P < 0.05$). With the development of thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin as complication of the erysipelas, the serum IL-1 β content was 1.2 times ($P = 0.05$) higher than the corresponding index in

patients with primary erysipelas. Thus, it was found that the content of pro-inflammatory IL-1 β in the serum of patients with complicated forms of erysipelas significantly exceeds the level of this cytokine in patients with uncomplicated primary erysipelas with its moderate course.

A similar conclusion can be drawn when studying the serum content of another pro-inflammatory cytokine - TNF- α . Indeed, in patients with erysipelas complicated by gangrene, content of this cytokine in serum prior to initiation of treatment was on average 1.77 times higher than in uncomplicated primary erysipelas ($P < 0.001$). In patients with erysipelas complicated by phlegmon, level of TNF- α was 1.59 times higher than before treatment in patients with moderate primary uncomplicated erysipelas ($P < 0.001$). In patients whose erysipelas course was complicated by abscess, TNF- α content in serum before the start of treatment was 1.3 times higher than in patients with primary erysipelas without complications ($P < 0.05$).

Level of IL-6 in the serum of patients with erysipelas complicated by gangrene was, on average, 1.33 times higher than in patients with uncomplicated primary erysipelas ($P < 0.05$), and in patients with erysipelas complicated by phlegmon - 1.27 times higher ($P < 0.05$). In patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis of subcutaneous veins, serum IL-6 content in most cases corresponded to the upper limit typical for uncomplicated primary erysipelas, that is, control group ($P > 0.05$). There were no significant differences in anti-inflammatory IL-4 content in the blood serum of patients with erysipelas with purulent-inflammatory complications and a group of patients with uncomplicated form of primary erysipelas ($P > 0.05$).

The indices of cytokine blood profile in most cases in the presence of purulent-inflammatory complications exceeded the corresponding parameters in patients with uncomplicated primary erysipelas. So, IL-1 β /IL-4 ratio in patients with gangrene was 1.82 times higher than in uncomplicated erysipelas ($P < 0.001$), with development of phlegmon - 1.68 times higher ($P < 0.001$), in patients with erysipelas complicated by abscess - 1.23 times higher ($P < 0.05$), in the presence of such a complication of erysipelas as thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin - 1.18 times higher ($P = 0.05$). TNF- α /IL-4 ratio in patients with erysipelas complicated by gangrene was 1.62 times higher before the start of treatment, compared to uncomplicated primary erysipelas ($P < 0.01$), in erysipelas with phlegmon 1.5 times higher ($P < 0.01$), in patients who had an abscess - 1.36 times higher ($P < 0.01$) and in the presence of thrombophlebitis of the subcutaneous veins - 1.27 times higher compared to uncomplicated primary erysipelas ($P < 0.05$). IL-2/IL-4 ratio was significantly elevated relative to this level in patients with uncomplicated primary erysipelas only in destructive forms of erysipelas - gangrenous (1.21 times on average, $P < 0.05$) and phlegmonous (1.23, times $P < 0.05$), while in case of an erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis

of the subcutaneous veins, the value of IL-2/IL-4 ratio was practically the same as in patients with uncomplicated form of erysipelas ($P>0.05$). IL-6/IL-4 ratio in patients with erysipelas with severe complications was also significantly higher compared to the group of patients with uncomplicated primary erysipelas: in case of erysipelas with gangrene 1.22 times ($P<0.05$), phlegmon - 1.2 times ($P<0.05$). At the same time, in patients with erysipelas complicated by abscess or thrombophlebitis of the subcutaneous veins, the value of the IL-6/IL-4 index corresponded to the upper limit of the level of this coefficient, which was recorded for patients with uncomplicated primary erysipelas ($P>0.05$).

Conclusions.

1. The data obtained indicate that in patients with complications of erysipelas, was noted a significant increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 with a slight increase in the level of anti-inflammatory cytokine IL-4.

2. Due to these shifts in cytokine blood profile, in patients with complicated forms of erysipelas there is a significant increase in the indexes reflecting the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which indicates the prevalence in the blood of the examined patients with complications of erysipelas of pro-inflammatory properties over anti-inflammatory.

3. More significant increase in the serum level of pro-inflammatory cytokines is typical for patients with destructive forms of erysipelas - phlegmonous and gangrenous, a slight increase - for patients without purulent-necrotic component (thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin).

REFERENCES

1. Белова Е.А., Дворникова Н.Н., Лищук Н.Г. Иммуномодулирующая терапия больных первичной и рецидивирующей розеи. Вестник новых медицинских технологий. 2007; 14(3):127-128.
2. Богомолов Б.П. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. М.: Ньюдиамед; 2007.
3. Бубнова Н.А., Симбирцев А.С., Шатиль М.А., Акинчиц Л.Г., Анохина И.Н., Котлов В.О. и др. Рожистое воспаление: современный взгляд на проблему и принципы лечения. Вестник лимфологии. 2010; 4: 4-13.
4. Дунда Н.И., Зайцева М.Н. Взаимосвязь динамики инфекционного процесса с иммунным статусом больных при первичной розеи. Матер. I ежегодн. Всерос. конгресса по инфекционным болезням; 2009 30 марта–1 апреля; Москва. Инфекционные болезни. 2009; 7: 62.
5. Еровиченков А.А., Брико Н.И., Горобченко А.Н. Особенности современной клиники розеи как варианта течения стрептококковой инфекции. Врач. 2004; 2:32-35.
6. Пересадин Н.А., Антонова Л.Ф., Юган Я.Л. Рожистая инфекция: современная клиническая характеристика, анализ предрасполагающих и провоцирующих факторов. Український медичний альманах. 2010; 13(6): 119-123.
7. Пересадин М.О. Антонова Л.П., Юган Я.Л. Аналіз

клінічного перебігу бешихи в сучасних умовах. Український медичний альманах. 2011; 14(1):149-152.

8. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

9. Чернышев О.Б., Петров А.В., Демьянов А.В., Ремезов А.В., Шатиль М.А., Симбирцев А.С. и др. Иммуномодулирующая терапия в лечении рожистого воспаления в остром периоде заболевания. Инфекции в хирургии. 2009; 7(1): 34-38.

10. Bläckberg A, Trell K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. BMC Infect Dis. 2015;15:402.

11. Ibrahim F, Khan T, Pujalte GG. Bacterial skin infections. Prim Care.2015; 42:485-499.

12. Maxwell-Scott H, Kandil H. Diagnosis and management of cellulitis and erysipelas. Br J Hosp Med (Lond). 2015; 76(8):114-117.

13. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. J Clin Invest. 2014;124(3):915-21.

14. Nguyen CT, Park SS, Rhee DK. Stress responses in Streptococcus species and their effects on the host. J Microbiol. 2015;53(11):741-9.

SUMMARY

INDEXES OF CYTOKINE PROFILE OF BLOOD IN PATIENTS WITH COMPLICATED ERYSIPELAS

Ioffe I., Zelenyi I., Meleshchenko A.,
Meleshchenko N., Karpenko P.

State Establishment "Lugansk State Medical University",
Rubizhne, Lugansk region, Ukraine

The cytokine blood profile in patients with complicated erysipelas was investigated. It was found that in patients with complications of erysipelas (gangrene, phlegmon, abscess, thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin) levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 in serum significantly increase and level of anti-inflammatory cytokine IL-4 increases slightly, as well as was found a significant increase in coefficients reflecting the ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, which indicates the prevalence in the blood of examined patients with complications of erysipelas an anti-inflammatory properties. A more significant increase in pro-inflammatory cytokines serum levels is typical for patients with destructive forms of erysipelas - phlegmonous and gangrenous, a slight increase - for patients without purulent-necrotic component of complication (thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the shin). In the future we plan to study pharmacological correction of shifts in cytokine blood profile with drugs with immunomodulating properties in patients with complicated erysipelas.

Keywords: erysipelas, complications, cytokines, pathogenesis.

РЕЗЮМЕ

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕННОЙ РОЖЕЙ

Иоффе И.В., Зеленый И.И., Мелещенко А.В., Мелещенко Н.В., Карпенко П.В.

*Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет»,
Луганская область, Украина*

Изучены показатели цитокинового профиля крови у больных осложненной рожой. Установлено, что у больных с наличием осложнений рожи (гангрена, флегмона, абсцесс, тромбофлебит подкожных вен голени) до начала лечения отмечалось существенное повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 при незначительном увеличении уровня противовоспалительного цитокина IL-4, а также достоверное повышение коэффициентов, отражающих соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о превалировании в крови

обследованных больных провоспалительных свойств над противовоспалительными. Выраженное повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов характерно для больных с деструктивными формами рожи – флегмонозной и гангренозной, незначительное повышение – для пациентов с отсутствием гнойно-некротического компонента осложнения (тромбофлебит подкожных вен голени). В дальнейшем планируется изучение фармакологической коррекции сдвигов в цитокиновом профиле крови препаратами с иммуномодулирующими свойствами у пациентов с осложненной рожой.

რეზიუმე

ციტოკინური პროფილის მაჩვენებლები სისხლში პაციენტებში გართულებული ერიზიპელასით

ი. იოფე, ი. ზელიონი, ა. მელეშენკო, ნ. მელეშენკო, პ. კარპენკო

სახელმწიფო დაწესებულება “ლუგანსკის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”,
ლუგანსკის ოლქი, უკრაინა

შესწავლილია გართულებული ერიზიპელასით ავადმყოფების ციტოკინური პროფილის მაჩვენებლები სისხლში. ავადმყოფებში გართულებული ერიზიპელასით (განგრენა, ფლეგმონა, აბსცესი, წვივის კანქვეშა ვენების თრომბოფლებიტი) მკურნალობის დაწყებამდე აღინიშნებოდა ანთებითი ციტოკინების IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 შემცველობის მკვეთრი მატება სისხლის შრატში, ანთებისსაწინააღმდეგო IL-4 ციტოკინის დონის უმნიშვნელო მატება, ანთებითი და ანთებისსაწინააღმდეგო კოეფიციენტების შეფარდების სარწმუნო ზრდა, რაც მოწმობს საკვლევი ავადმყოფების სისხლში ანთებითი

ნიშნების პრევალირებას ანთებისსაწინააღმდეგო ნიშნებზე.

სისხლის შრატში ანთებითი ციტოკინების შემცველობის მკვეთრი მატება დამახასიათებელია ავადმყოფებისათვის ერიზიპელასის დესტრუქციული ფორმით – ფლეგმონური და განგრენული, ხოლო პაციენტებში ჩირქოვან-ნეკროზული კომპონენტის არსებობით (წვივის კანქვეშა ვენების თრომბოფლებიტი) – უმნიშვნელო მატება. მომავალში სტატის ავტორების მიერ დაგეგმილია სისხლის ციტოკინურ პროფილში ძვრების ფარმაკოლოგიური კორექციის შესწავლა იმუნომოდულატორული პრეპარატებით.

BILATERAL ADRENOCORTICAL CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

¹Nikoleishvili D., ¹Koberidze G., ¹Kutateladze M., ¹Zumbadze G., ²Mariamidze A.

¹Medical Center "MediClubGeorgia", Tbilisi; ²Pathology Research Center, Tbilisi, Georgia

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare malignancy, often associated with a poor prognosis, amounting to 0.02% to 0.2% of all adult cancers. The estimated incidence is 1 per million people, with an estimated 5-year survival rate of 16-47% depending on a tumor stage. The female to male ratio is 1.5-2.5:1. The median age of diagnosis is in the 5th to 6th decade, but ACC is also found in children in which group its incidence is reportedly relatively higher than in adults. Forty to 60% of patients present with symptoms and signs of hormone excess, another third have nonspecific symptoms due to local tumor growth, and around 20-30% of ACCs are diagnosed incidentally [5,12].

Bilateral malignant adrenal tumors are extremely rare except for those that represent metastases from an extra-adrenal organ. ACCs are bilateral in 2 to 10% of cases [1,5]. Surgical excision is the only curative treatment of ACC. Minimally-invasive techniques has been increasingly popular. However, the optimal choice for surgical approach is controversial [5,12,16]. The data on management of synchronous bilateral ACCs is scarce and the question of simultaneous versus staged surgical approach is open [16]. Given the extreme rarity of the entity and bilateral occurrence, quality comparisons are difficult.

The present paper is a conventional narrative review of the literature on the surgical treatment of bilateral ACC, with reporting of a case from our experience, involving simultaneous bilateral laparoscopic adrenalectomy in a 65-year old man with bilateral ACC.

Material and methods. In addition to the search results from a few available systematic reviews on ACCs, we queried the relevant English-language literature in Pubmed for the keywords bilateral adrenocortical carcinoma and bilateral adrenal cancer until November 2017. The search was complemented by additional sources derived from the reference lists of the relevant articles and guidelines. The data, available online, was summarized in a conventional narrative review. We further report a case of synchronous bilateral ACC with a particularly aggressive course.

Case report. Bilateral adrenal masses were incidentally found in a 65-year old man on an abdominal ultrasound done for intermittent lower back pain. Contrast-enhanced computed tomography (CT) identified a 58-mm and 76-mm enhancing solid masses in the right and left adrenal, respectively (Fig. 1). Further studies could not identify a possible primary extra-adrenal source. There was no radiological evidence of a locally advanced or metastatic disease at that time. Endocrinologic workup (serum cortisol, serum androgens, urine catecholamines, and the al-

dosterone to renin ratio) was negative. The presumptive diagnosis of bilateral ACC was made and the patient was admitted for surgery.



Fig. 1. Abdominal CT scan identifying two large adrenal masses bilaterally

Simultaneous bilateral laparoscopic adrenalectomy was performed with a standard flank transperitoneal technique. The total operative time was 245 min, 140 min and 90 min for the left and right sides, respectively, and additional 15 min needed for repositioning the patient between the two procedures. Estimated total blood loss was around 90 mL. Final pathology revealed ACC, pathological tumor stage 3 (pT3) on both sides, with the extension into the surrounding adipose tissue on the left side and through the capsule on the right side as well as lymphovascular invasion (LVI) bilaterally (pT3LVI) (Fig. 2). Adrenal replacement therapy was immediately instituted. The immediate postoperative course was seemingly uneventful and the patient was discharged on postoperative day 4. On postoperative day 8, however, he developed increasingly intense lower back pain, which was difficult to control with routine analgesics. The spine MRI revealed lytic lesions at T11 through L3, with apparent spinal cord compression at T11. The patient was admitted to a palliative care and succumbed to multi-organ failure within 5 weeks.

Results and their discussion. Epidemiology. ACC is a very rare endocrinological malignancy. The incidence is believed to be 1 to 2 per million per year, but valid data are lacking. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database estimates its incidence as approximately 0.72 per million cases per year leading to 0.2% of all cancer deaths in the United States [5,12].

The median age of diagnosis is in the fifth to sixth decade. A bimodal distribution has been observed, with relatively higher incidence in childhood. ACCs comprise 1.3% of all childhood cancers as opposed to 0.02% to 0.2% of adult cancers. In both age groups, there a predilection for the female gender. Germline TP53 mutations are the underlying genetic cause in childhood ACCs. Beyond the genetic predisposition, no risk factors have been conclusively identified. Smoking in men and contraceptive use in younger women may have a role [5].

Clinical presentation. According to clinical presentation, the patients can be grouped into three main categories. Around 40% to 60% develop symptoms and signs of hormone excess, most commonly hypercortisolism (50%-80% of hormone-secreting ACCs). Another third may have nonspecific symptoms associated with local tumor growth, such as abdominal or flank pain, or early satiety. Around 20% to 30% of ACCs are incidentally discovered by imaging. Paraneoplastic syndromes are uncommon, but can present as tumor-associated hypoglycemia, hyperreninemic hyperaldosteronism, erythropoietin-associated polycythemia, and chemokine-mediated leukocytosis [5].

At the time of presentation, many ACCs are large tumors, measuring more than 6 cm, with only a small minority presenting as lesions <4 cm. According to tumor size and expansion, the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) system defines four stages. Stage 1 (≤ 5 cm) and stage 2 (>5 cm) tumors are confined to the adrenal gland. Stage 3 tumors extend into surrounding tissue (eg., fat or adjacent organs) or involve regional lymph nodes. Stage 4 denotes a tumor with distant metastasis (Table). Due to increasing use of abdominal imaging in everyday medical practice, currently only around 25% of tumors are diagnosed as stage 4 [5].

Workup. At the time of diagnosis, the initial evaluation should include a thorough patient history, physical examination, and initial hormonal evaluation. Staging should include at least abdominopelvic CT or MRI scan and chest

CT. Further imaging such as positron emission tomography (PET) with [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) should be guided by clinical suspicion of disease advancement or to confirm the adrenocortical origin of a tumor. Metastases to the liver, lungs, or lymph nodes, and invasion of adjacent organs or venous extension into the renal vein and/or inferior vena cava should be checked [5].

Differential diagnosis. The diagnosis of ACC is often made clinically based on the presence of a large adrenal mass associated with hormone excess. The evaluation of incidentally discovered adrenal masses should follow the well-established guidelines [5,6]. Radiological features are important in this setting. Generally, homogeneous lesions less than 4 cm with <10 HU or a relative washout >40% are not suspicious for ACC [1,5].

For an adrenal lesion greater than 4 cm, the differential diagnosis should include large adrenal cortical adenoma (ACA), adrenal metastasis, pheochromocytoma, adrenal cyst, ganglioneuroma, or other rare tumors, such as sarcomas or lymphomas [5]. Biopsy is indicated only in selected patients and is not recommended if an adrenal mass is likely to be an ACC because of a potential risk of tumor dissemination precluding a resection with negative surgical margins (R0) [6].

Pathology. Of the existing scoring criteria, the Weiss system is widely used in clinical practice and is based on histological parameters such as invasion by tumor into capsule and adjacent vessels, changes in growth patterns, presence of tumor necrosis, increased mitotic rates, and the presence of atypical mitotic figures. According to the Weiss system, tumors with 3 or more of these features can be classified as ACC, whereas tumors without these features (0-2 in the Weiss system) do not usually metastasize and can be classified as ACA. When using immunohistochemical methods, it is generally accepted that ACCs have a Ki67 labeling index >5%. ACAs generally present a much lower index [5]. Pathological features of the bilateral ACCs removed in our case are illustrated in Fig. 2.

Table. Staging systems for ACC

ENSAT stage	TNM stage	TNM definition
I	T1, N0, M0	T1, tumor ≤ 5 cm N0, no positive lymph node M0, no distant metastases
II	T2, N0, M0	T2, tumor >5 cm N0, no positive lymph node M0, no distant metastases
III	T1-T2, N1, M0 T3-T4, N0-N1, M0	N1, positive lymph node M0, no distant metastases T3, tumor infiltration into surrounding tissue T4, tumor invasion into adjacent organs or venous tumor thrombus into vena cava or renal vein
IV	T1-T4, N0-N1, M1	M1, presence of distant metastases

Abbreviations: ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors; TNM, tumor, node, metastasis

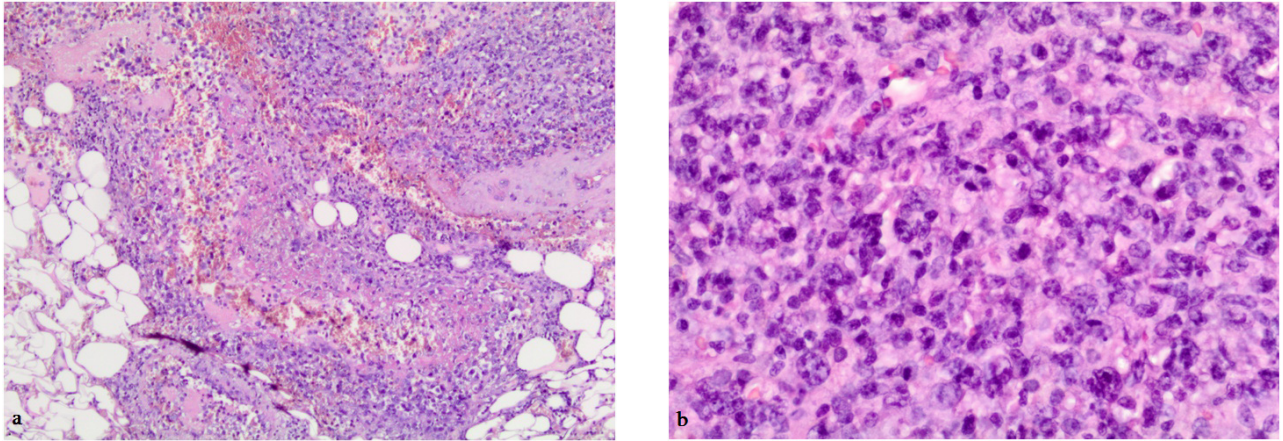


Fig. 2. Pathological features of ACC.

- a. Carcinoma invading the capsule and the surrounding adipose tissue in the left-sided adrenalectomy specimen.
b. Mitotic figures and polymorphisms in the right-sided adrenalectomy specimen

Management. The only curative approach to localized ACC is complete tumor resection, including of all surrounding soft tissue and adjacent organs if necessary. Imaging should be obtained as close as possible to the scheduled surgery, because many aggressive ACCs grow quickly enough to change the operative plan. Syndromes of hormone excess should be timely and adequately addressed [5].

In our case of bilateral ACC, the adrenal imaging and metastatic workup was done nearly 4 weeks prior to the surgery. The suspected stage 2 disease bilaterally proved to be stage 3 (pT3) on final pathology. In fact, despite preoperative diagnostics, approximately 25% of stage 3 cases are initially suspected to be stage 2 ACC but ultimately found to have more extensive disease. This once again highlights the utmost importance of careful operative planning and thorough surgical resection [5,12].

Historically, open surgery was the gold standard for suspected ACC by lumbarotomy, laparotomy, or the thoracoabdominal approach. In the past two decades, laparoscopy has emerged as the standard for benign adrenal tumor surgery. Taking into account the advantages of minimally invasive surgery, such as less blood loss, a shorter recovery time, and reduced postoperative pain, there has been consistent attempts to apply laparoscopic surgery to ACC management, especially in ENSAT stages 1–2. However, this has been under a long-standing debate due to concerns regarding oncological safety and effectiveness of laparoscopic adrenalectomy (LA) [4-6,12,16]. Current evidence suggests that LA is as effective and oncologically safe for localized ACC as its open counterpart as long as oncological principles are respected and the surgical margins are negative. Surgeon's experience and expertise is a major issue contributing to the safety of minimally-invasive adrenalectomy. Locally advanced disease or large adrenal masses (>10 cm) should be approached with open surgery. The role of lymph node dissection in localized disease is not known, but it can be performed for at least staging purposes in locally advanced disease [2,12].

Adjuvant therapies aim to decrease the chance of recurrence as even with ostensibly complete resection, rates

of local recurrence is around 20% to 30%. For patients with incomplete resection (eg, R1) local radiation therapy has long been used. The adjuvant use of mitotane, an adrenolytic medication, had also been employed for decades. However, neither of these adjuvant treatments has been conclusively proven to be effective [5].

Bilateral disease. In most cases, bilateral adrenal masses represent benign bilateral adrenocortical disease such as bilateral adenomas and macronodular hyperplasia. The possibility of metastases, especially in patients with known extra-adrenal malignancy, adrenal lymphoma or bilateral pheochromocytomas should also be considered. Rarely, bilateral adrenal masses may represent co-occurrence of different entities. The patients with bilateral adrenal masses should be assessed according to the same principles as those with unilateral disease to establish if either or both lesions are benign or malignant [6].

The true rate of bilateral ACC is not known. Older series report the presence of synchronous or metachronous contralateral tumor in roughly 2% to 10% of ACC patients. Due to the lack of clonal analysis, it is, however, very difficult to determine whether the contralateral carcinoma is an independent primary tumor or a metastasis from the other adrenal gland. There are only occasional reports supporting the diagnosis of two different primary ACCs [5]. Extremely rare variants such as bilateral aldosterone-producing adrenocortical carcinoma [3] and bilateral adrenal sarcomatoid carcinoma [9,15] have been reported. Bilateral ACC can also occur with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), although the association remains to be proved [7]. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma (PAL) is another rare and aggressive neoplastic entity. Although they may be differentiated by CT and MRI [5], preoperative differentiation between ACC and PAL can be a problem in the treatment of potentially malignant adrenal tumors [10,14].

Bilateral adrenal surgery is a complex decision. It is associated with higher morbidity compared with unilateral surgery. Lifelong adrenal replacement therapy is inevitable and the patient remains at risk for life-threatening adrenal crisis [6].

Open anterior transabdominal approach has been most commonly used for bilateral ACC in most cases. It permits an optimal control of vascular anatomy of the adrenal glands, full exposure of peritoneal cavity, and inspection of intra-abdominal organs. Moreover, the open approach provides the advantage of exposing both adrenal glands simultaneously without the need to reposition the patient [16].

Bilateral laparoscopic adrenalectomy has been used most commonly for Cushing's disease (86.7%), followed by bilateral pheochromocytoma (9.8%); bilateral adrenal metastases accounted for the 1% of the procedures. Lateral transabdominal technique is the most common approach for bilateral minimally-invasive adrenalectomy [11,13,16]. However, it is associated with longer operative time when compared with conventional surgery, because of the need to reposition the patient after removing the first gland. To address the issue of an excessive operating time in some patient groups, eg, in obese patients with Cushing's disease, some authors recommend staged procedures at intervals of 1 week to 1 month. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy has recently gained interest for its advantage of avoiding the need to reposition the patient. However, it is applicable only for benign disease. In our case of bilateral laparoscopic adrenalectomy, the estimated operative time (245 min) was not longer than the mean operative time of 277 min reported in literature [16].

Conclusions. Adrenocortical carcinoma is a rare and aggressive disease. Since the complete surgical excision is the only curative treatment and the disease can progress very rapidly, careful preoperative planning and imaging studies as close as possible to the planned surgery are essential. Laparoscopic adrenalectomy is a safe and effective minimally-invasive alternative to traditional open surgery for ACC in experienced hands, but its application may be limited in locally advanced and/or large (>10 cm) tumors due to a risk of breach of surgical principles of oncological safety and in bilateral disease due to the need to reposition a patient and a longer operative time.

REFERENCES

1. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, Gueorguiev M, Drake W, Grossman AB, Reznick RH. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Jun;196(6):W706-14.
2. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, Langer P, Mussack T, Nies C, Riedmiller H, Spahn M, Weismann D, Hahner S, Fassnacht M; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* 2010 Oct;58(4):609-15.
3. Daga G, Sharma S, Mittal V. Bilateral Aldosterone-Producing Adrenocortical Carcinoma: a Rare Entity. *Indian J Surg Oncol.* 2017 Mar;8(1):88-90.
4. Economopoulos KP, Phitayakorn R, Lubitz CC, Sadow PM, Parangi S, Stephen AE, Hodin RA. Should specific patient clinical characteristics discourage adrenal surgeons from performing laparoscopic transperitoneal adrenalectomy? *Surgery.* 2016 Jan;159(1):240-8.

5. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, Jolly S, Miller BS, Giordano TJ, Hammer GD. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014 Apr;35(2):282-326.
6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-G34.
7. Griniatsos JE, Dimitriou N, Zilos A, Sakellariou S, Evangelou K, Kamakari S, Korkolopoulou P, Kaltsas G. Bilateral adrenocortical carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and a novel mutation in the MEN1 gene. *World J Surg Oncol.* 2011 Jan 25;9:6.
8. Gupta P, Bhalla A, Sharma R. Bilateral adrenal lesions. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012 Dec;56(6):636-45.
9. Ishikawa N, Nagase M, Takami S, Araki A, Ishikawa N, Koike C, Shiina H, Maruyama R. A Case Report of Bilateral Sarcomatoid Carcinoma of Adrenal Glands With Adrenal Insufficiency. *Int J Surg Pathol.* 2016 Dec;24(8):743-748.
10. Joseph FG, Cook S, Gowda D. Primary adrenal lymphoma with initial presentation concerning for bilateral adrenal pheochromocytomas. *BMJ Case Rep.* 2017 Aug 22;2017. pii: bcr-2017-220549.
11. Lan BY, Taskin HE, Aksoy E, Birsen O, Dural C, Mitchell J, Siperstein A, Berber E. Factors affecting the surgical approach and timing of bilateral adrenalectomy. *Surg Endosc.* 2015 Jul;29(7):1741-5. doi: 10.1007/s00464-014-3891-1.
12. Langenhuijsen J, Birtle A, Klatte T, Porpiglia F, Timsit MO. Surgical Management of Adrenocortical Carcinoma: Impact of Laparoscopic Approach, Lymphadenectomy, and Surgical Volume on Outcomes-A Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature. *Eur Urol Focus.* 2016 Feb;1(3):241-250.
13. Maccora D, Walls GV, Sadler GP, Mihai R. Bilateral adrenalectomy: a review of 10 years' experience. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Feb;99(2):119-122.
14. Ozimek A, Diebold J, Linke R, Heyn J, Hallfeldt K, Musack T. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma--review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. *Endocr J.* 2008 Aug;55(4):625-38.
15. Turhan Iyidir O, Cerit ET, Özkan Ç, Altınova E, Çimen AR, Sözen S, Kerem M, Aktürk M, Memiş L, Törüner B, Çakır N, Arslan M. A Case Report of Bilateral Adrenal Sarcomatoid Carcinoma. *Case Rep Surg.* 2016;2016:3768258.
16. Valeri A, Bergamini C, Bellantone R & Lombardi CP. (Eds). *Surgery of the Adrenal Gland.* Springer-Verlag; 2013.

SUMMARY

BILATERAL ADRENOCORTICAL CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

¹Nikoleishvili D., ¹Koberidze G., ¹Kutateladze M., ¹Zumbadze G., ²Mariamidze A.

¹Medical Center "MediClubGeorgia" Tbilisi; ²Pathology Research Center, Tbilisi, Georgia

Adrenocortical carcinoma is a very rare and aggressive endocrinological malignancy arising from the adrenal cortex. The estimated incidence is 1 per million peo-

ple, with an estimated 5-year survival rate of 16-47%. It can be bilateral in roughly 2-10% of cases, but the data is scarce and there is no conclusive evidence whether the contralateral mass is an independent tumor or a metastasis from the other adrenal gland cancer. Radical surgical excision is the only curative treatment. Therefore, careful pre- and intraoperative surgical planning is critically important. Open adrenalectomy has historically been the gold standard approach for surgical treatment of adrenocortical carcinoma. Laparoscopic adrenalectomy has emerged as a minimally invasive alternative, but its oncological safety and effectiveness has long been under debate. Current evidence suggests that in experienced hands laparoscopic adrenalectomy is as safe and effective as its open counterpart in the treatment of localized adrenocortical carcinoma and the adrenal masses ≤ 10 cm. Urologists have been tempted to apply laparoscopy also to bilateral disease, although the need to reposition the patient and a longer operative time can be limitations.

Given the rarity of adrenocortical carcinoma and the lack of quality evidence for the bilateral disease, we used the conventional narrative strategy to review the available literature. We also report a case of nonfunctioning bilateral adrenocortical carcinoma in a 65-year old man, who was operated on with simultaneous bilateral laparoscopic adrenalectomy for suspected localized (stage 2) disease, which proved to be bilateral locally advanced carcinoma (stage 3). Postoperatively, the disease rapidly progressed to the fatal outcome. The case once again highlights the importance of detailed operative planning and the need of imaging studies as close as possible to the date of planned surgery.

Keywords: adrenocortical carcinoma, bilateral adrenal masses, bilateral laparoscopic adrenalectomy.

РЕЗЮМЕ

ДВУСТОРОННЯЯ АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Николеишвили Д.О., ¹Коберидзе Г.И.,
¹Кутателадзе М.Р., ¹Зумбадзе Г.М.,
²Мариамидзе А.Г.

¹Медицинский центр "MediClubGeorgia", Тбилиси; ²Научный центр патологии, Тбилиси, Грузия

Адренкортикальная карцинома – злокачественное новообразование, развивающееся из клеток коры надпочечников. Болезнь характеризуется агрессивным течением. Двусторонняя опухоль встречается в 2-10% случаев. Множество вопросов, связанных с эпидемиологией и лечением двусторонней карциномы коры надпочечников по сей день не изучены. В большинстве случаев невозможно установить является

ли контралатеральное новообразование независимой опухолью или метастазом рака противоположного надпочечника. Радикальное хирургическое иссечение пораженных тканей остается самым эффективным лечебным вмешательством. Тщательная предоперационная подготовка, включая радиологическую планировку, крайне важна для успешного хирургического вмешательства. Открытая чрезбрюшинная адrenaлэктомия традиционно считается «золотым стандартом» лечения рака коры надпочечника, является малоинвазивным альтернативным доступом. Данные свидетельствуют о том, что в опытных руках лапароскопическая адrenaлэктомия так же эффективна и безопасна, как и «открытая» операция. Местно-распространенный рак и опухоль с максимальным диаметром >10 см считаются противопоказанием к малоинвазивной операции при раке коры надпочечника. Двусторонняя лапароскопическая адrenaлэктомия предусматривает необходимость изменения положения тела пациента и большую длительность операции.

В статье представлен нарративный обзор литературы по вопросам диагностики и хирургического лечения рака коры надпочечника и двусторонних случаев этой болезни. Описан клинический случай применения одномоментной двусторонней лапароскопической адrenaлэктомии при гормонально-неактивном раке коры обоих надпочечников.

რეზიუმე

ორმხრივი ადრენოკორტიკალური კარცინომა: შემთხვევის აღწერა და ლიტერატურის მიმოხილვა

¹დ. ნიკოლეიშვილი, ¹გ. კობერიძე,
¹მ. კუთათელაძე, ¹გ. ზუმბაძე, ²ა. მარიამიძე

¹სამედიცინო ცენტრი "მედიკლუბჯორჯია", თბილისი; ²პათოლოგიის კვლევითი ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ადრენოკორტიკალური კარცინომა თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის იშვიათი და აგრესიული ენდოკრინოლოგიური სიმსივნეა. მისი სიხშირე შეადგენს დაახლოებით ერთ ავადმყოფს მილიონ ადამიანზე, ხოლო 5-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი - 16-47%. დაავადება ორმხრივია შემთხვევათა დაახლოებით 2-10%-ში. არსებული მონაცემები მეტად მცირეა და სშირ შემთხვევაში გაურკვეველია კონტრალატერალური თირკმელზედა ჯირკვლის წარმონაქმნი დამოუკიდებელი სიმსივნეა, თუ მეტასტაზი მეორე ჯირკვალში არსებული წარმონაქმნიდან. სიმსივნის რადიკალური ქირურგიული რეზექცია წარმოადგენს განკურნების მიზნით დაავადების მართვის ერთადერთ საშუალებას; აქედან გამომ-

დინარე, ჩარევის პრე- და ინტრაოპერაციულ ტაქტიკის შემუშავებას უდიდესი მნიშვნელობა აქვს. ღია ადრენალექტომია წარმოადგენს ადრენოკორტიკალური კარცინომის ქირურგიული მკურნალობის ტრადიციულ “ოქროს სტანდარტს”. არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ ლაპაროსკოპიული ადრენალექტომია წარმოადგენს ღია ოპერაციის ონკოლოგიურად უსაფრთხო და ეფექტურ ალტერნატივას ქირურგის სათანადო გამოცდილების არსებობის შემთხვევაში. მინიმალინვაზიური მეთოდის გამოყენების ჩვენება რამდენადმე იზღუდება ადგილობრივად გავრცელებული სიმსივნის და დიდი

ზომის (>10 სმ) წარმონაქმნის შემთხვევაში. ლაპაროსკოპიული მეთოდის გამოყენება შესაძლოა ასევე პრობლემური იყოს ორმხრივი დაავადების შემთხვევაშიც, რადგან აუცილებელია ჩარევებს შორის პაციენტის რეპოზიცია და ხანგრძლივდება ოპერაციის დრო.

სტატიაში წარმოადგენილია ადრენოკორტიკალური კარცინომის და მისი ორმხრივი შემთხვევების შესახებ არსებული ლიტერატურის ნარატიული მიმოხილვა და აღწერილია კლინიკური შემთხვევა 65 წლის მამაკაცში ჰორმონულად არააქტიური ორმხრივი სიმსივნის სიმულტანურ ლაპაროსკოპიულ მკურნალობის შესახებ.

PECULIARITIES OF THE OCCLUSION FORMATION IN DENTAL IMPLANT SUPPORTED ARTIFICIAL TEETH

¹Orjonikidze Z., ¹Orjonikidze R., ²Arutyunov S.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²FSBEI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Dentistry at A.I. Evdokimov, Russian Federation

Modern methods of reconstruction of dental occlusion using dental implants guided by classical dentistry have not been adequately investigated [14,15,20,21].

This is connected to the fact that occlusal characteristics of the dentition with artificial supports are mainly determined by the spatial ratio of dental implant longitudinal axis to the direction of functional loads and the relief of the occlusal surface of dental prostheses [3,21].

According to the authors, to avoid the inclination of dental implants to the position of occlusal plane and direction of possible applied functional loads, contributing to favorable distribution of stress in the bone tissue was recommended [2,11].

Some authors suggested the method of “minimization” when forming occlusal surface of the prosthesis to reduce the resultant distributed loads on dental implants leading to an increase in the number of masticatory movements and summary loading of the dental prosthesis [6].

The others believe that the tilt-angles of the tubercles of occlusal surface should correspond to the type of mandible head movement in the fossa of temporal-mandibular joint, occlusal surfaces of the antagonist teeth, the spatial ratio of the alveolar arches of the jaws in the implantation area, and the tone of masticatory muscles [4,10,16].

For analysis and correction of the occlusion of dentitions with prostheses on artificial supports, the articulatory paper of various thickness and color allowing reliable determination of only topography of occlusal contact was widely used [7,17-19].

According to some authors, however, to compensate for their lesser mobility in comparison with natural teeth, creation of 8-100 μm disocclusion in the area of implant-supported prostheses was recommended [1,6] (with the help of articulatory paper). Such a wide range of disocclusion and a complexity of measuring physiological mobility of both teeth and dental implant for each patient indicate to the empirical nature of this approach.

Investigation of the integration process for implant-supported dentures (the main criterion for success), in connection with the quality of occlusal contacts in the field of dentures, will improve the level of patients' rehabilitation.

However, application of such methods of investigating the integration degree, as clinical, radiologic, echoostometry, periostometry, gnatodynamometry, torque test using dynamometric key in clinical implantology, is often non-informative and even dangerous [5,22,23].

Consequently, the lack of consensus regarding the methods of occluding dentitions at restoration of the defects by dental implants, as well as insufficiently substantiated recommendations on the arrangement of dental implants in accordance with the functional loading indicate to the need for development of effective, accessible and scientifically justified method, considered as urgent issue in dental practice.

The aim of this study was to assess and develop an effective computer technology assisted method for improved treatment of dental implant patients.

Material and methods. To achieve stated objectives, experimental and clinical studies were carried out. In the experimental study, the mathematical models were developed for calculating and analyzing the tensely deformed condition (TDC) in the system “non-removable prosthesis – dental implant – lower jaw “ (PIJ) using the finite element method according to the frontal plane CT data of the patient.

At the same time, the dimensions (geometric measurements), characteristic features of mandibular structures of the patients, geometrical features for placement of implants and prostheses and the direction of functional loadings to non-removable prostheses were taken into account. For calculating the features of the structural materials of the dental implants and prostheses, the method of tissue integration of the dental implant has been taken into account. Calculations were carried out using the computer system SPLEN developed at the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov.

To calculate the tensely deformed condition (TDC) of the system “prosthesis – implant – jaw” (PIJ), the data obtained after CT and Electronic axiography were matched with the occlusal plane to develop a coordinate system where X-axis was parallel to the occlusal plane and Y-axis – perpendicular to the X axis. Three basic implant positions were examined in the mandibular bony tissue: with maximum inclination up to the cortical layer in the lingual direction (16° to the vertical axis), vertical (0°) and medial location (8° to the vertical axis).

Mean values of the functional load directions on the axiogram corresponding to the minimum and maximum angles at the intersection of the Y-axis along the trajectory of the movement of the lower jaw to the usual occlusion of patients were used:

- Deep incisal overbite ($24-30^\circ$);
- Normal Physiological occlusion ($37.5-45^\circ$);
- Direct incisal occlusion (at incisal edge) ($52.5-60^\circ$).

Clinical studies were carried out at the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov

Seventy-six (76) patients aged 18-55 y. o. were included in the study (45 women and 31 men); 51 of them applied for dental care.

After primary examination on the basis of inclusion, non-inclusion and exclusion criteria, 3 groups of patients were formed for treatment and further rehabilitation using dental implants.

Inclusion criteria for the patients of Group 1 (23 patients) was as follows: distally limited and unlimited defects in lateral portions of the mandible (according to Kennedy Classification), absence of 1 to 4 teeth replaced by intraosseal screw implant supported dentures.

Group 2 consisted of 28 patients with similar dentition defects, replaced by screw implant supported dentures, but with resorption of surrounding bone tissue.

Group 3 (25 patients) was formed on the basis of inclusion criteria (preserved dentition, permanent bite, age:

18 – 24 years old), where the direction of the functional loading in the frontal plane was determined by electronic axiology method. This group was divided into 3 subgroups (a, b, c), based on the type of occlusion:

- a – Deep incisal overbite (maintained incisor-tubercle contact);
- b – Normal Physiological occlusion (overbite of mandibular incisors $1/3$);
- c – Direct incisal occlusion (occlusion of incisal edges in frontal region).

The degree of dental implants integration was determined by Resonance Frequency Analysis (RFA) using “Osstell ISQ” (Integration Diagnostics, Sweden) based on their attachment rigidity (φ) to bone tissue before and after orthopedic stage of dental rehabilitation.

The study was carried out in three mutually perpendicular planes: vestibulo-oral, mesio-distal and parallel-longitudinal axis of the implants in patients of Group 2, which was divided into 3 subgroups depending on the degree of bone receding: subgroup 2a - receding to $1/3$ of implant length; subgroup 2b - receding from $1/3$ to $1/2$ of implant length; subgroup 2c - receding beyond $1/2$ implant length.

Electronic axiography was used to record LJ movement during standard tests: angle of the sagittal articular pathway, Bennett angle, angle of the sagittal and lateral incisal pathway, as well as the magnitude of the direct lateral displacement.

The obtained data were used for setting fully regulated articulator “Protar evo 9” (Kavo, Germany), where the laboratory stage of manufacturing prostheses with implant-supported dentures was performed. In the process of random tests (at chewing “Orbit sugar free” gum (Wrigley, USA), the LF movements were registered in three mutually perpendicular planes: sagittal, horizontal and frontal.

The direction of functional loading within the frontal plane was determined by measuring β -angle formed by the intersection of the Y-axis with the trajectory of LF movement at habitual occlusion. The study was carried out using the device “Arcus Digma II” (Kavo, Germany).

The analysis of occlusal correlations using “T-Scan” device was carried out in patients with primary non-removable artificially-supported dentures manufactured at the Medical and Preventive Treatment Facilities (MPTF) in Moscow.

On the occlusiogram, contacts of antagonist teeth were systematized according to the conventional color designation: from blue (the weakest contact) to red (the strongest contact). The degree of implant’s functional loading was determined for each artificial tooth.

For this purpose, the strength of contacts was studied at the maximum intercuspation (MIC) after time delay for its adjustment to the area of implant-supported prostheses.

The statistical processing of the data was carried out by the method of variation statistics: calculation of average arithmetic values of confidence intervals, average

square-law deviation with further calculation of Student's t-test and the probability of a difference (p), considered as reliable at $p < 0.05$.

Results and their discussions. After providing calculations of entire range of functional load directions on the prostheses, taking into account the different height of the tubercles of the artificial teeth occlusal surfaces, the probabilistic characteristics of mandibular bony tissue destruction were determined.

The obtained data were necessary for the evaluation of tensely deformed condition (TDC), occurred at different positions of the implants, the height of the tubercles of occlusal surfaces of the prosthesis, and the direction of functional loading. The Schleicher-Nadai's criterion allowed taking into account inter-influence of tensile, compressive and shear stresses simultaneously in the loaded segment of the biomechanical system.

The results of mathematical calculations of LJ TDC with dental implants were processed and the fields of probabilities of destruction of the PIJ (prosthesis-implant-jaw) system were obtained taking into account local heterogeneity. Results of the study of TDC in PIJ system are presented in Table 1.

For implant-supported prosthesis, placed in the median position (at 8° angle) at functional load direction: if angle of the direction is greater than 52° - there is a probability of bone tissue destruction with all possible versions of tubercle height of the prosthesis occlusal surfaces, and at 45° - only with high tubercles. And, finally, for vertically placed implants, the acceptable directions



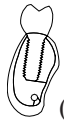

for functional loading (for varying the height of the occlusal surface) are the angles less than or equal to 30° , while at 37.5° and 50° - only use of low tubercles would not cause bone tissue destruction.

As a result of evaluating the rigidity of fixing dental implants, it was found that in the subgroup 2a, in the vestibulo-oral direction, φ was equal to 54.6 ± 1.8 conventional units on average. In the mesio-distal and along the implant axis directions, φ was more by 6.2% (58.2 ± 2.1 conventional units) and 11.2% (61.5 ± 1.2 conventional units), respectively ($p < 0.05$). In the subgroup 2b, in the vestibulo-oral direction φ was less by 31.1% (17 conventional units) compared to subgroup 2a and was equal to 37.6 ± 1.4 conv. units ($p < 0.05$). In the mesio-distal and along the implant axis directions, φ was less by 27.7% (16.1 conditional units) and by 28.8% (17.7 conventional units), respectively, which was 42.1 ± 1.8 and 43.8 ± 2.0 conv. units ($p < 0.05$). In subgroup 2c, φ was even smaller - less by 29.5% (11.1 conventional units); In the mesio-distal and along the implant axis directions - 29.9% (12.6 conventional units) and 29.7% (13.0 conventional units), respectively; in total values - 26.5 ± 0.9 ; 29.5 ± 0.8 and 30.8 ± 1.2 conv. units ($p < 0.05$).

According to the data of electronic axiology, it was revealed that with decrease in LF teeth overlap in the frontal part of the dentition, β -angle is increased, which is formed by the intersection of the Y-axis with the trajectory of LJ movement at habitual occlusion.

The minimum values of β -angle were observed in patients of subgroup 3a: on average, on the left - $22.7^\circ \pm 0.7^\circ$,

Table 1. Coefficients of probability for destruction of the system "fixed prosthesis - dental implant - lower jaw"

Tilt of denture support	Height of tubercles	Angle of the direction of functional loading in relation to Y-axis ($^\circ$)					
		24	30	37,5	45	52,5	60
 tooth	High	0.382	0.509	0.660	0.800	0.930	1.046
	Average/medium	0.353	0.471	0.611	0.741	0.860	0.967
	Low	0.339	0.449	0.581	0.704	0.816	0.917
 (0°)	High	0.649	0.860	>1	>1	>1	>1
	Average/medium	0.596	0.792	>1	>1	>1	>1
	Low	0.489	0.650	0.867	>1	>1	>1
 (8°)	High	0.473	0.653	0.841	>1	>1	>1
	Average/medium	0.433	0.599	0.796	0.983	>1	>1
	Low	0.409	0.564	0.750	0.923	>1	>1
 (16°)	High	0.249	0.355	0.481	0.599	0.706	0.802
	Average/medium	0.223	0.319	0.435	0.546	0.649	0.741
	Low	0.212	0.303	0.412	0.519	0.617	0.705

Notes: 0 – minimum probability of destruction; >1 – system destruction.

 – values, exceeding safety factor by 25%

on the right - $21.8^{\circ} \pm 0.8^{\circ}$. The maximum values of β -angle were observed in patients of subgroup 3c: on average on the left - $55.5^{\circ} \pm 1.9^{\circ}$, on the right - $54.7^{\circ} \pm 2.0^{\circ}$, which were higher on the left by 59.1% and on the right by 60.1% ($p < 0.05$), respectively.

Analyzing mandible movement trajectory during mastication in three sections (incisors and canines, premolars, molars) made it possible to reveal increase in β -angle as the chewing gum moves from the incisors to the molars. In patients of subgroup 3a in the area of incisors and canines, on average β -angle was: on the left from $2.9^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ to $8.9^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$, and on the right from $3.1^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ to $8.3^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$.

In the region of premolars, at chewing the β -angle was 4.4 times greater on the left at minimum value ($12.9^{\circ} \pm 0.4^{\circ}$), and 3.0 times greater at maximum value ($26.6^{\circ} \pm 1.1^{\circ}$) ($p < 0.05$). On the right, this angle was 4.4 times greater at minimum value ($13.6^{\circ} \pm 0.4^{\circ}$) and 3.2 times greater at maximum value ($26.2^{\circ} \pm 0.8^{\circ}$) ($p < 0.05$).

In the region of molars, the angle β -was greater in

comparison with premolars: 1.8 times on the left at a minimum value ($22.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$), and 1.5 times at a maximum value ($38.7^{\circ} \pm 1.1^{\circ}$) ($p < 0.05$). On the right, at the minimum value, the β -angle was 1.6 times greater ($21.8^{\circ} \pm 0.8^{\circ}$), while at maximum value - 1.5 times ($38.9^{\circ} \pm 1.2^{\circ}$) ($p < 0.05$). The obtained data made it possible to consider the β -angle as a direction of the main functional load during the chewing act.

The results of computer occlusiography performed with use of "T-Scan" device on non-removable implant-supported prostheses made at MPTF of Moscow, revealed the greatest number of artificial teeth contacts with excessive occlusal forces: 4 units (59.4%), 3 units (55.6%) and 1st class defects in the dentitions by Kennedy classification (60.4%).

The lowest number of contacts with excessive occlusal forces was observed on single crowns (16.7%), as well as at 3rd class defects in the dentitions (27.8%) (Table 2, Figs. 1, 2).

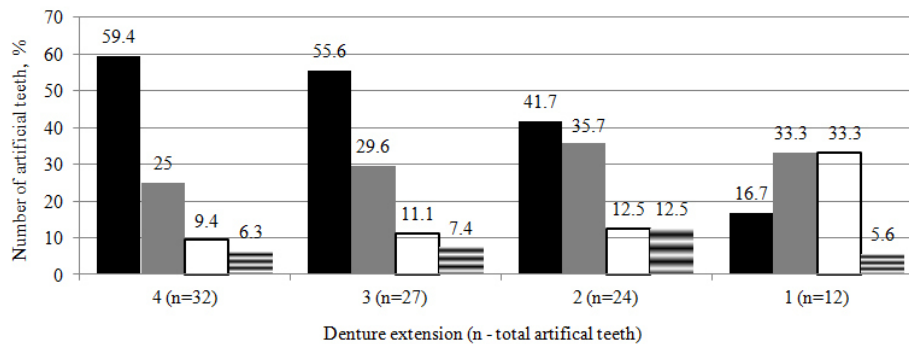


Fig. 1. The ratio of artificial teeth having occlusal contacts with different forces in non-removable prostheses of different extensions

- – contacts with excessive occlusal forces;
- – contacts with high occlusal forces;
- – contacts, slightly superior or equal to occlusal forces;
- ▨ – absence of occlusal contacts

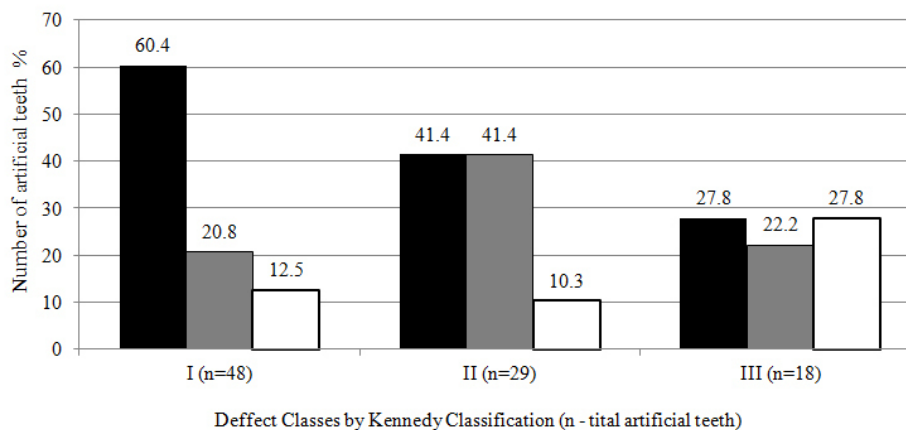


Fig. 2. Percentage ratio between artificial teeth with occlusal contacts of different forces in three classes according to the Kennedy Classification

- – contacts with excessive occlusal forces;
- – contacts with high occlusal forces;
- – contacts, slightly superior or equal to occlusal forces

Table 2. Distribution of artificial teeth with occlusal contacts of different forces in prostheses of different extensions and defect classes according to the Kennedy Classification

Extension of the prosthesis (units)	Classes of Defects in the dentitions by Kennedy Classification									In Total		
	I			II			III					
	■	■	□	■	■	□	■	■	□	■	■	□
1	1	2	2	1	2	1	–	-	1	2	4	4
2	5	3	1	3	3	–	2	2	2	10	8	3
3	11	3	2	3	2	1	1	1	1	15	6	4
4	12	2	1	5	5	1	2	1	1	19	8	3
In total	29	10	6	12	12	3	5	4	5	46	28	14

Notes:

- – contacts with excessive occlusal forces;
- – contacts with high occlusal forces;
- – contacts, slightly superior or equal to occlusal forces

The greatest number of contacts with excessive occlusal forces were observed in artificial teeth in prostheses with extension of 2 units (37.5%) and in restoration of class II defects by Kennedy (41.4%). The lowest number - in prostheses with extension of 4 units (25%) and in restoration of class I defects in the dentitions by Kennedy (20.8%).

Occlusion contacts of slightly exceeding or equal forces to the teeth were found mainly on single crowns (33.3%) and in restoration of class III defects in the dentitions by Kennedy classification (27.8%). The lowest number of contacts, with slightly exceeding or equal forces was seen in artificial teeth in prostheses with extension of 4 units (9.4%) and class I by Kennedy classification (10.3%) (see Table 2, Fig. 1, Fig. 2).

Out of 95 units of artificial teeth at MIC, occlusal contacts in 9.5% (9 units) of cases were not observed. Absence of occlusal contacts corresponded to 6.3% of cases (2 units) in prostheses with extension of 4 units, in prostheses of 3 units - 7.4% (2 units), 2 units - 12.5% (3 units) and single crowns - 5.6% (1 prosthesis), respectively.

Analysis of artificial teeth arrangement without occlusal contacts, in prostheses with different extensions and class of defects according to Kennedy, did not reveal any inter-dependencies among these factors.

When studying the growth in the clamping forces from the moment of first contact to the MIC, it was established that delay in growth of contact forces in the area of dental implant-supported prostheses was 0.17 ± 0.02 s. This indicated to impossibility of compensating for less mobility of dental implants in comparison with teeth by correcting occlusal contacts without using computer occlusiography.

The analysis showed that super-contacts, with different occlusive forces at natural occlusion, amounted up to 90.5%. With the increase in extension/length of non-removable dental implant-supported prostheses, the super-contact forces, determined by computer occlusiography, have also increased. In addition, a large number of artificial teeth with excessive occlusal forces in natural occlusion and absence of

distal support might be associated with tooth loss in the distal portion/section of the dentition.

As a result of comparative analysis of occlusal contact forces and dental implants rigidity conducted in patients of group 2, it was determined that, the smallest value of φ - on average 22.7 - 35.5 conventional units - corresponded to the prostheses with extension of 1 to 4 units with occlusal contacts, characterized by excessive forces.

The maximum indexes of φ - 48 - 59 conventional units were found in the field of artificial teeth in prostheses with extension of 1 - 4 units, having occlusal contacts, slightly exceeding or equal to the contact forces of the teeth.

After the treatment, all patients were scheduled for the follow-up examination at 3, 6 and 9 months, where they underwent computer occlusiography and correction of occlusal relationships to eliminate super-contacts. The quality of treatment was assessed by the rigidity of fixed dental implants.

The analysis of obtained results showed that, due to the use of computer occlusiography for monitoring and correcting occlusal relationships, the necessary delay in the growth of occlusal contact forces was achieved, immediately after fixing the prosthesis with cement, which made it possible to avoid developing of super-contacts in the area of implant-supported prostheses.

Monitoring of occlusion and rigidity of the attachment after 3 months in the area of implant-supported prostheses made it possible to reveal that among 23 patients of Group 1, in 3 cases delay time in the growth of occlusal contact forces was decreased by 0.1-0.12 s and was equal to 0.13-0.16 s. In these 3 patients the super-contacts in usual occlusion were determined at MIC.

In these patients RFA of the rigidity of fixing dental implants revealed decrease of φ by 4 - 6 conventional units in three inter-perpendicular directions. After 6 months, in the total of 4 patients (same 3 and additional 1 more patient), the delay in growth of occlusal forces of dental implant supported prostheses equaled 0.16-0.19 seconds.

Examination conducted at MIC of dentitions in these 4 patients, revealed the super-contacts. RFA of the rigidity of fixing dental implants allowed detecting decrease of φ by 2 - 5 conventional units.

After 9 months, in all patients of the Group 1, the index of occlusion growth delay in the area of implant-supported prostheses was 0.25 ± 0.01 s ($p < 0.05$), while at MIC of dentitions, the occlusal contact forces were equal or insignificantly less in comparison with natural teeth. At RF analysis, φ coefficient remained unchanged in comparison with φ coefficient obtained at 6 months.

Thus, the proposed method for calculating the angles of dental implants was experimentally and clinically proved. This method gives the possibility to provide individual calculation of the position of the dental implant in the bony tissue of the LJ (mandible), depending on the direction of the functional loading. Modern computer technologies can improve the effectiveness of treatment in patients with dental implants.

REFERENCES

1. Архипов А.В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации и профилактика осложнений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М.: 2005; 18.
2. Борисов А.Г. Влияние направления сил жевательной нагрузки на опорные ткани при протезировании больших с применением дентальных имплантатов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М.: 2002; 142.
3. Гончаров И.Ю. Планирование хирургического этапа дентальной имплантации при лечении пациентов с различными видами отсутствия зубов: Автореф. дисс... докт. мед. наук. – М., 2009. – 48с.
4. Макарьевский И.Г. Особенности ортопедического лечения при использовании дентальных имплантатов // Клиническая имплантология и стоматология. - 2002. - №3-4. - С. 17-25.
5. Маркин В.А., Диагностические и прогностические ресурсы современных методов клинической и биомеханической оценки внутрикостных дентальных имплантатов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 45 с.
6. Олесова В.Н., Журули Г.Н., Магаметханов Ю.М., Рогатнев В.П., Киселев А.С., Кузнецов А.В., Силаев Е.В. Напряженно-деформированное состояние кортикальной костной ткани в условиях трехмерной математической модели нижней челюсти при нагрузке внутрикостного имплантата в боковом отделе зубного ряда // Стоматология. – 2009. – №6. – С. 60-62.
7. Орджоникидзе Р.З. Возможности компьютерного мониторинга окклюзии с помощью аппарата «Т-Scan» (TEKSCAN, США). Сб. трудов V Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по объединенной тематике «Имплантология в стоматологии», – 2008. – С.206-207.
8. Перевезенцева А.А. Врачебная тактика выбора конструкционного материала временных зубных протезов: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2012. – 107 с.
9. Подвижность и несущая способность дентальных имплантатов / Ерошин В.А., Джалалова М.В., Арутюнов С.Д., Степанов А.Г., Бойко А.В.. - М.: Практическая медицина, 2017. - 127.
10. Славичек Р. Жевательный орган. – М.: Азбука, 2008. – 543 с.
11. Смирнов Д.А. Биомеханическое обоснование применения эндооссальных имплантатов для замещения дефектов зубных рядов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград. - 2005 – 16 с.
12. Стоматологические инновации. Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю., Манин О.И., Степанов А.Г. / Под редакцией Арутюнова С.Д. и Лебеденко И.Ю. – М.: ООО «Новик», 2014. - 152 с.
13. Широков И.Ю. Экспериментальное обоснование применения временных зубных протезов при дентальной имплантации: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 120 с.
14. Carlsson G.E. Dental occlusion: modern concepts and their application in implant prosthodontics // *Odontology*. - 2009 Vol. 1. - P. 8–17.
15. Gross M.D. Occlusion in implant dentistry. A review of the literature of prosthetic determinants and current concepts // *Australian Dent. J.* – 2008. – Vol. 53, №1. – P. 60-68.
16. Hobkirk J.A., Psarros K.J. The influence of occlusal surface material on peak masticatory forces using osseointegrated implants-supported prostheses/ *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1992. – 7. – P. 345-352.
17. Kerstein R.B.: Computerized occlusal analysis in implant prosthodontics // *Implant News & Views.* - 2000, - Vol. 2, № 1. – P. 1-2.
18. Kerstein R.B. Articulating paper mark misconceptions and computerized occlusal analysis technology // *Dent. Implantol. Update.* – 2008. - 19(6). – P. 41-46.
19. Kerstein R.B. Nonsimultaneous tooth contact in combined implant and natural tooth occlusal schemes // *The Journal of Prosthetic Dentistry.* – 2009. - Vol. 13, № 9. – P. 751-756.
20. Misch C.E, Suzuki J., Misch-Dietsh, M. Francine, Bidez, Martha. A positive correlation between occlusion trauma and peri-implant bone loss: Literature Support // *Implant Dentistry.* – 2005. – Vol. 14, № 2. – P. 108 - 114.
21. Misch C.E. Consideration of biomechanical stress in treatment with dental implants // *Dent Today.* – 2006. - 25(5). – P. 80-85.
22. Sennerby L., Persson L.G., Berglundh T., Wennerberg A., Lindhe J. Implant stability during initiation and resolution of experimental periimplantitis: an experimental study in the dog // *Clinical Implant Dentistry and Related Research.* – 2005. – Vol. 7: №3. – P. 136-140.
23. Sennerby L., Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications // *Periodontology.* - 2006. - Vol. 47. - P. 51-66.

SUMMARY

PECULIARITIES OF THE OCCLUSION FORMATION IN DENTAL IMPLANT SUPPORTED ARTIFICIAL TEETH

¹Orjonikidze Z., ¹Orjonikidze R., ²Arutyunov S.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²FSBEI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Dentistry at A.I. Evdokimov, Russian Federation

The aim of this study was to assess and develop an effective computer technology assisted method for improved treatment of dental implant patients.

Both an experimental and clinical assessments were conducted.

The experimental part was performed to develop the mathematical models for calculating and analyzing the tensely deformed condition (TDC) in the system “non-removable prosthesis – dental implant – lower jaw “ (PIJ).

Clinical study was conducted on 76 patients with previously placed dental implant supported prostheses in the posterior parts of the lower jaw (with and without signs of bone receding around the implants) allocated into three groups.

Results of the study allowed the authors to suggest an effective computer technology supported method for assessing the required angles of dental implants, which provides an opportunity for individual calculation of the dental implant in the bone of the mandible depending on the direction of functional load.

Keywords: tensely deformed condition, prosthesis-implant-jaw.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ОККЛЮЗИИ ИСКУССТВЕННЫХ ЗУБНЫХ РЯДОВ, ОПИРАЮЩИХСЯ НА ДЕНТАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАНТЫ

¹Орджоникидзе З.Р., ¹Орджоникидзе Р.З.,
²Арутюнов С.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет Министрства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической стоматологии им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

Цель исследования - оценка и разработка эффективного метода с использованием компьютерной технологии для усовершенствования лечения пациентов с зубными протезами на имплантированной опоре.

Проведены экспериментальная работа и клиническое исследование.

Экспериментальная часть позволила разработать математические модели для подсчёта и анализа деформированного состояния системы “несъёмный протез - имплантант - нижняя челюсть”.

В клиническое исследование было включено 76 пациентов, с ранее проведённым протезированием с опорой на дентальные имплантанты в боковых отделах нижней челюсти (с признаками резорбции кост-

ной ткани вокруг имплантантов и без нее). Основываясь на результатах исследования предложен метод расчета необходимых углов наклона дентальных имплантантов, который предоставляет возможность индивидуально рассчитать положение каждого из них в костной ткани нижней челюсти в зависимости от направления функциональной нагрузки.

რეზიუმე

დენტალურ იმპლანტატებზე დაყრდნობილი ხელოვნურ კბილთა რიგების ოკლუზიის ფორმირების თავისებურებები

¹რ. ორჯონიკიძე, ¹ზ. ორჯონიკიძე,
²ს. არუთიუნოვი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კლინიკური ორთოპედიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო; ²რუსეთის ფედერაციის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, ა. ველოკიმოვის სახელობის კლინიკური სტომატოლოგიის კათედრა, რუსეთის ფედერაცია

კვლევის მიზანს შეადგენდა კომპიუტერული ტექნოლოგიის გამოყენებით ეფექტური მეთოდის შემუშავება და შეფასება იმპლანტირებულ საყრდენიანი კბილის პროთეზების მქონე პაციენტების მკურნალობისათვის. ჩატარებულია ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევები.

კვლევის ექსპერიმენტულმა ნაწილმა შესაძლებელი გახადა მათემატიკური მოდელების შემუშავება სისტემის “მოუსხნელი პროთეზი – იმპლანტანტი - ქვედა ყბა” დეფორმირების გამოთვლისა და ანალიზისათვის.

კლინიკურ კვლევაში ჩართული იყო 76 პაციენტი, რომელთაც ადრე ჩატარებული ჰქონდათ პროთეზირება დენტალურ იმპლანტანტებზე დაყრდნობით ქვედა ყბის გვერდით ნაწილებში (იმპლანტანტის ირგვლივ ძვლის ქსოვილის რეზორბციის ნიშნებით და მის გარეშე).

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით, შემოთავაზებულია დენტალური იმპლანტანტების დახრის აუცილებელი კუთხეების განსაზღვრის მეთოდი, რომელიც იძლევა ქვედა ყბის ძვლოვან ქსოვილში თითოეული მათგანის მდგომარეობის ინდივიდუალური გამოთვლის საშუალებას ფუნქციური დატვირთვის მიმართულების გათვალისწინებით.

NON-REMOVABLE DENTURE PROTOTYPES, EFFECTIVE IN DENTAL IMPLANTATION

¹Orjonikidze R., ¹Orjonikidze Z., ²Shirokov I., ²Arutyunov S.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²FSBEI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Dentistry at A.I. Evdokimov, Russian Federation

Development of innovative technologies in dentistry made it possible to solve the problem at a new level by replacement of missing teeth and/or their prosthetics. The application of intraosseous dental implants is considered as one of the most distinctive capabilities of the modern dentistry. Denture constructions resting on implants have physiological benefits for the patients maintaining masticatory efficiency as they distribute the masticatory loading/forces directly to the bone tissue of the jaw, in comparison with traditional methods of prosthodontics [4,8,14,21].

At present, the use of dental implantation allows achieving predictable long-term results [6,11,12,15,16,19]. Such progress in implantology led to the raising new questions related to the dental materials and technologies used.

Over the past decade, the application of computerized tomography (CT) and software for planning dental implantation has increased significantly. The effectiveness of the provided treatment is associated with development of individual protocols, including the use of prosthetic prototypes, at all clinical stages, starting from the moment of tooth extraction, period for osseointegration of implants, and up to the manufacturing of the final dentures [1,3,5,13,20,22].

Temporary prostheses transformed into prosthetic prototypes and manufactured by CAD/CAM technologies (computer copy milling) are used to determine the final form of future permanent restoration and to correct occlusal relationships, vertical size of non-removable dentures, and their occlusal surfaces.

A progressive loading on bone tissue in the implantation area and soft tissue formations, including interdental papillas have been provided [2,7,9].

Aim of In the present investigation has been to evaluate the efficacy of chosen mini-implants and their placement, as supports for non-removable denture prototypes for the period of osseointegration of two-stage intraosseous dental implants.

Material and methods. Currently, computerized tomography (CT) scan proved to be the best imaging system to evaluate the architectonics of bone tissue (quantity and quality).

During the study, the archival CT data/radiographs, obtained on “HiSpeedDX-IPlus” (General Electric), with “DentoScan” software and the following technical setting: minimum slice thickness - 1 mm; field of reach - 18-46 cm; standard spatial resolution - 0.54 mm or 9.2 l/cm; high spatial resolution mode - 0, 33 mm, or 15 l/cm.

The software capabilities allow creating 3D (volumetric) models of the jaw in various projections, providing for assessment of anatomical and topographic features of the site intended for dental implantation.

For assessment of bone quality Misch and Judy classification [17] has been used versus the X-ray scale data of tissue density assessment, proposed by Hounsfield (in units of Hounsfield - HU) [16]. Information processing was carried out by software package proposed by Microsoft Corporation - package of Microsoft Office 2007.

In our study we used temporary implants - “Mini” (company - Rusimplant, Russia) made of titanium “Grade-4”, characterized by an optimal combination of biological compatibility and strength (ISO 5832 / II and ASTM 67-89), good bio-inertness and high mechanical strength: tensile strength - 550 MPa, yield strength 440 - 483 MPa.

Implant parameters: threaded intraosseous part with external diameter 1.8 mm, internal diameter of the rod - 1.4 mm, and different interval lengths - 10, 13 or 16 mm; the thread geometry is characterized with a special profile pitch - 0.95 mm and tapered narrowing of the end section over 3.5 mm, which increases the self-cutting effect.

When developing schematics for resting temporary and permanent implants, as well as designing constructions of prosthetic prototypes on temporary (mini) implants, a widely applied mathematical and computational modeling procedure, such as the finite difference method (FDM), has been used. This allows investigating the Stress-Strain State (SSS) of temporary prosthesis construction at the design phase and makes changes necessary to ensure its strength and rigidity.

Using the finite-element method (FEM) during the design phase makes it possible to calculate the stress level in the design of prosthetic prototypes under various types of load applications and fixations. In addition, it becomes possible to choose the structural features ensuring the best functioning of the implant. For Mathematical Modeling of Stress-Strain State (SSS) of temporary implant using FEM method, it is necessary to create its three-dimensional geometric model. The geometric model should be developed on the basis of working drawings or schematic design of the implant for a temporary prosthesis in 3D modeling system describing a real construction with a high degree of accuracy. Using mathematical modeling at the design stage allows narrowing down the field of scientific search, significantly reducing the cost and time of development, as well as its effective implementation in practice.

Modern technologies, such as FEM, allow determining the design of temporary prosthesis, taking into account the properties of elastoplastic materials and contacting interaction of the details. There is also the possibility of creating a finite-element model for determining the implant interaction with bone tissues of the jaw.

In addition, during the calculation, alike the dental implants, when using special models of a viscoelastic medium for the cortical and spongy layers of the jaw, their mechanical properties should be taken into account. Different shapes of the jaw and the properties of bone tissues allow taking into account the features of each section of the jaw. The use of FEM method for solving the problems of interaction between the implant and the jaw is the only possible way to determine stress-strains and deformations

developed in the implant and bone tissue nearby. FEM is considered as an algorithmic basis of a large number of computer applications and software. Through the decades, mathematical modeling has been successfully applied to solve various problems in dentistry [8,15].

Results and their discussion. Placement of a bridge-like prosthetic denture on the permanent two-stage dental implants at an early stage is not possible due to their poor integration into the jawbone.

To replace a dental defect for the period while a two-stage implant (in the present study, $d=4.0$ mm) undergoes osseointegration, we propose an optimal scheme for the placement of temporary implants (in the present study, $d=1.8$ mm) thereby unloading the prosthetic bed under a non-removable construction (Fig. 1)

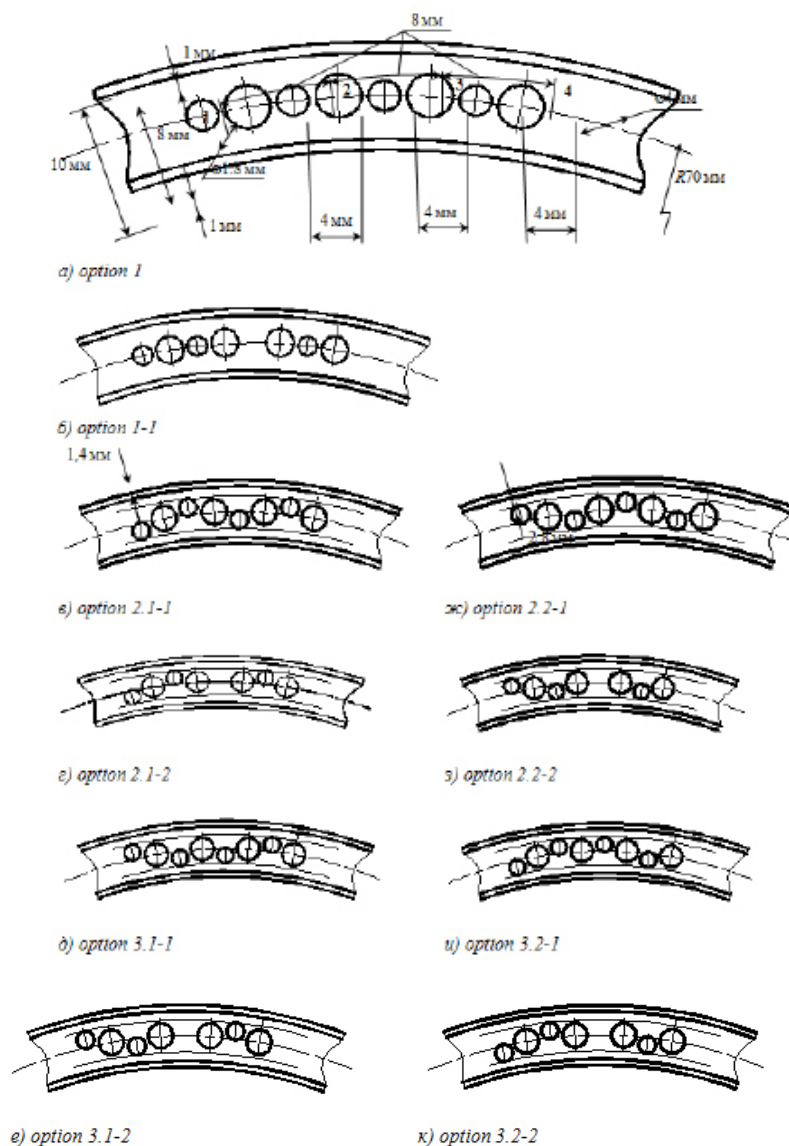


Fig. 1. Schematics for placement of temporary and permanent implants

According to the analysis of traditional approaches to this problem, and to the problems associated with insufficient bone volume at the desired implant site, sometimes it is impossible to place temporary implants in the center of the alveolar ridges between permanent implants (1,a).

A particular case of the above-mentioned would be the option 1-1 with one gap between two-stage implants, where the insertion of a temporary implant is not intended. The main loading forces acting on the dentition are directed to the bucco-lingual and occlusal directions. Alongside with these operating loads, when placing temporary bridge prosthesis on temporary implants, transferring loads to the jaw should be considered as well.

The negative influence of high stress-strains within the bone tissue on the processes of osseointegration is well known. Excessively high stress concentrators in bone tissue lead to its resorption.

It should be emphasized, that influence of vertical (occlusal) forces, acting on the temporary dental implants within the bone deformation field, is rather limited. At the same time, the load action in bucco-lingual direction, as well as effect of the torque in mesiodistal direction, causes deformations, affecting the areas of bone tissue located right next to the permanent implants. Minimization of the torque, acting over each temporary implant, can be achieved by directing the axes of temporary implants towards the central axis of alveolar ridge. Such displacements have limitations related to the anatomical features of the jaw for each patient.

In options 2 and 3, possible schemes for placement of temporary implants with shifting in the bucco-lingual direction have been shown, which makes it possible to create a certain arm for forces in the occlusal direction and, with their assistance, to minimize the torque in the mesiodistal direction.

To study the effectiveness of the torque perception in the mesiodistal direction, two options of the displacement of temporary implants were proposed: option 2 - staggered displacement, option 3 - U-shaped displacement of implants. Based on the analysis of structural calculations of tensely deformed condition (TDC) within a system "bridge - temporary implant - bone tissue", the optimal

scheme for execution of temporary-implant placement was determined.

During the work with mathematical modeling using the finite-element method (FEM), a comparative study of the optional schemes for temporary-implant placement was carried out (Fig. 2).

To conduct the investigation, a finite-element model for the system «bridge - temporary implant – jawbone tissue» was developed. The problem solution in this system is based on a separation of the tasks related to the interaction of non-removable dental prostheses and temporary implants with the jawbone. At the first stage, the rigidity of temporary implant fixation in the jaw was determined, provided that absence of osseointegration. At the second stage, various schematics for temporary implant placement in the alveolar ridge were considered and the character of the distribution of vertical (occlusive) and lateral (acting in the bucco-lingual direction) loads between the temporary implants was determined. At the same time, the options for placement of temporary implants, in which they are bearing maximum and minimum load, were determined. For implants with the maximum and minimum loads at the third stage of problem solution was used: to determine the field of stresses and deformations in the bone tissue, and also, to assess the effect of stresses arising in the bone tissue under the influence of loads delivered through temporary implants to the zones of osseointegration of permanent implants. Consequently, for creation of system finite-element model (FEM), 6 rigidity indexes for the subsystem "temporary implant - bone tissue of the jaw" should be determined. The determination of rigidity indices for these subsystems was carried out in accordance with the calculated optional scheme shown in Fig. 3. Contact interaction of the implant with bone tissue was performed along the threaded surface. In the scheme, thread was simplified alike a series of trapezoidal rings, spaced approximately equidistant (equal to the thread pitch) from each other. The implant is retained in the bone, mainly by turns of conical thread. It should be also emphasized that, over time, implant undergoes osseointegration in jawbone tissue, giving additional retention capacity to it.

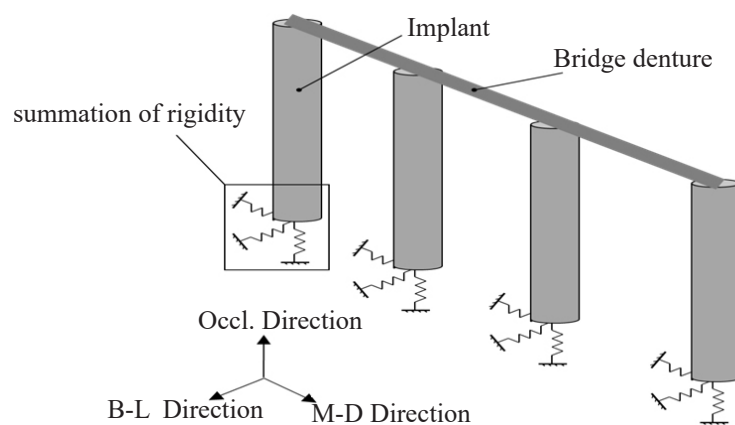


Fig. 2 The model of bridge-implant placement construction

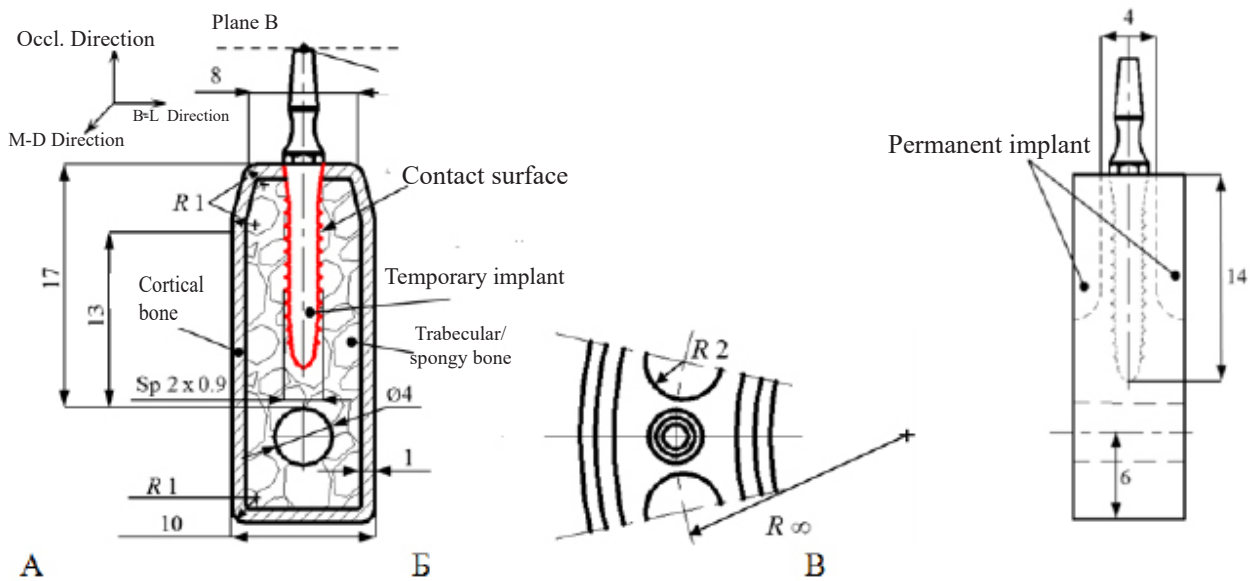


Fig. 3. Calculated scheme for temporary implant placement

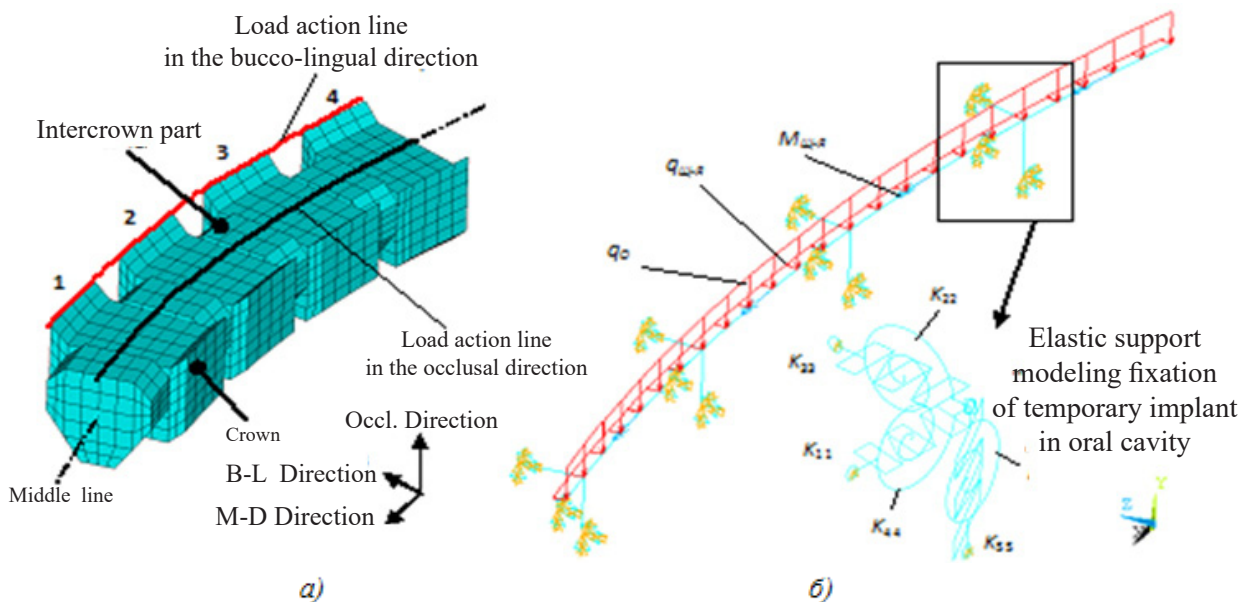


Fig. 4. Finite-element method (FEM) for studying the schemes of bridge placement on temporary implants

However, in the study model, when solving the contact task determining the rigidity features for axial forces, bending forces and momentums, it is assumed that stress force lifting the implant contact surface off of the bone surface is zero, i.e. the task of ordinary contact between two bodies is considered.

This pattern of interaction between bone tissue and the intraosseous part of the implant corresponds to the complete absence of osseointegration but torque for unscrewing implant equals zero.

Nevertheless, determining the stiffness of bone tissue when unscrewing the osseointegrated implant is of great interest for further investigation.

In the first approximation, this task can be solved by considering the case of maximum osseointegration, corre-

sponding to the complete adhesion of temporary implant to jawbone.

Therefore, the full model determining the stiffness during the torque action was created taking into account the maximum osseointegration. Results of calculations of stiffness characteristics for the subsystem “implant - jawbone tissue” developed according to the finite-element models (FEM) at loading with bending forces/momentums, axial compressive forces and torque. In the finite-element models of the subsystem, the OX axis corresponds to the bucco-lingual direction, the OY axis - to the mesiodistal, and the OZ axis - to the occlusal axis. The rigidity/stiffness characteristics and schematics of distribution of summary displacements and displacements in the direction of force-factor actions are shown in Fig. 3.

During the investigation of the schemes for temporary bridge placement, loading by the force $F_o=300H$ in the occlusal direction, and the force $F_{b-l}=100H$ in the bucco-lingual direction have been considered. These loadings were distributed over the entire length of the prosthesis. When applied to a mathematical model, the loads are brought to the midline, which is the geometric center of gravity for dental crown sections and inter-crown part. As a result of calculations, the forces and momentums developed after load application to the temporary dental bridge construction in the points connecting the apexes of temporary implants and prosthesis were determined.

The experimental data made it possible to develop a computer model. According to the model operation/behavior under the experimental conditions, it can be concluded that the properties used in the computer model correspond to the properties, describing the real situation in oral cavity, thus, calculations carried out by computer model will reflect behavior/operation of dental prosthesis under natural conditions. For the placement of bridges ensuring correction of extensive defects of the dentitions, various schematics can be used. The differences between them consist in the number of permanent implants holding the prosthesis and their relative positions to each other. It was hereinafter assumed that the axial lines of the implant are parallel to the occlusal axis and perpendicular to one mesiodistal arc. To assess the qualitative and quantitative characteristics of jawbone tissue, CT scanning was used, after analysis of which anatomical and topographic characteristics of the planned prosthetic bed and field were assessed. The possibility of estimating bone density, which allows obtaining objective information on bone quality, was considered as an additional advantage of this diagnostic method.

It was the qualitative component that represented the greatest value in our study since it has allowed making more precise prediction of dental implant osteointegration at the planning stage. It should be noted that dental implantation planning procedure using CT technology has significant advantages, important for providing high-quality orthopedic treatment. Taking into account the fact that due to the lack of the necessary bone volume, placement of temporary implants is not always possible, in this study we tried to justify and substantiate the possibility of applying the proposed method.

Having studied the optional schemes for placement of the bridge prosthesis, its loading with the force $F_o=300H$ in the occlusal direction, and the force $F_{b-l}=100H$ in the bucco-lingual direction has been considered. These loadings were distributed over the entire length of the prosthesis. When applied to a mathematical model, the loads are brought to the midline, referred to as the geometric center of gravity for dental crown sections and inter-crown part.

The mentioned loads were reduced to two distributed ones and four concentrated momentums applied to the centers of gravity of the crowns, taking into account the following ratios:

$$q_i = F_i / L = 300 / 0.0314 = 9554 \quad [H/M],$$

$$q_{b-l} = F_{b-l} / L = 100 / 0.0314 = 3184.7 \quad [H/M],$$

$$M_{i-d} = F_{b-l} / 4 = 100 \cdot 0.003375 / 4 = 0.084 \quad [H/M],$$

L - length of dental bridge, 31.4 mm;

h - distance from the load application line in the bucco-lingual direction to the midline, 3.375 mm.

The forces and momentums developed at load applications to the temporary dental bridge construction in the points connecting the apexes of temporary implants to the prostheses were determined. The results of the calculation of dental bridge, with various supporting schemes on temporary implants, make it possible to achieve the distribution of forces and momentums, applied to the prosthesis, for the temporary implants. At loads acting on the bridge prosthesis in the occlusal and bucco-lingual directions, the main efforts in temporary implants are forces in the bucco-lingual and occlusal directions, as well as the momentum in the mesiodistal direction. As the loads on the bridge prostheses are distributable, the concerted force factors perceived by temporary implants directly depend on the spans between temporary implants and the length of the bridge prostheses. It is evident that for the chosen constructive scheme of a bridge, with a supportive bracket in the zone of the second molar, in most cases maximum load will be perceived by a temporary dental implant within this zone. Minimization of the momentum acting on temporary implants in the mesiodistal direction allows reducing stress level in the areas of permanent implant placement.

As a result of experimental studies, the following conclusions can be drawn: 1. The developed complex mathematical model of interaction of elements in the system "bridge prosthesis - temporary implants - jawbone tissue" is based on a complex solution of the task of interaction between the construction of bridge prosthesis and temporary implant, as well as the task of interaction of temporary implant and the jaw. For determination of the temporary implant placement in the jaw, the elastoplastic problem related to contact interaction of titanium implant with the spongy bone and the cortical layer of the alveolar bone has been solved. The load distribution between temporary implants was determined according to core model of the bridge prosthesis, taking into account the real sections and properties of construction material of the temporary non-removable prosthesis.

2. According to the developed complex mathematical model "bridge prosthesis - temporary implant - jawbone tissue", the basic principles of load distribution between temporary implants were determined depending on their number and placement. The optional schemes for placement of temporary implants in the alveolar ridges with displacement in the bucco-lingual direction, allowing to minimize bending momentum as part of the force in the bucco-lingual direction through redistribution of occlusal loads between the implants, were suggested. At placement of temporary implants with displacement in the bucco-lingual direction, a several fold reduction of the forces acting on an implant in the mesiodistal direction can be achieved, in comparison with the

traditional schemes for arrangement of temporary implants.

3. A picture of tensely deformed condition (TDC) of the jaw in the zone of temporary implant placement and in the areas of bridging with permanent dental implants was obtained. The maximum stresses in the area of osseointegration of permanent-implants resulting from the action of temporary implant loads were determined for development of traditional schemes for temporary implants placement along the axis of alveolar ridge as well as the scheme for temporary implants with displacement in the bucco-lingual direction. Due to the optimal arrangement of temporary implants and corresponding minimization of the momentum in the mesio-distal direction, it is possible to reduce the maximum stresses in permanent implant placement area by 20%.

Temporary dental implants are the object of complex loads of different magnitude, duration and direction. The action of the prosthesis is closely related to the load delivery to the surface of a dental implant between the components of the system "implant-temporary prosthesis". Minimization of the momentum acting on temporary implants in the mesiodistal direction allows reducing stress level in the areas of permanent implant placement.

REFERENCES

1. Адилханян В.А. Временное протезирование // Институт стоматологии. - 2007. - № 3. - С. 70-72.
2. Антоник М.М., Лебедеко И.Ю., Арутюнов С.Д., Калинин Ю.А. Анализ статической и динамической окклюзии зубных рядов на диагностических моделях. // Российский стоматологический журнал – М.: 2011; 1: 4-5.
3. Арутюнов А.С. Клинико-организационные основы повышения эффективности ортопедической стоматологической реабилитации онкологических больных с приобретенными дефектами верхней челюсти. Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 334 с.
4. Арутюнов С.Д. Комбинированный способ применения временной и двухэтапной имплантации. // Сборник трудов X Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии» по единой тематике «Стоматология и социально-значимые заболевания» (11-13 февраля 2013) – М. – С.21-22.
5. Арутюнов С.Д., Ерошин В.А., Степанов А.Г., Бойко А.В., Даов А.Н., Мацаберидзе Л.Г. Новые тенденции использования дентальных мини-имплантатов // Российский вестник дентальной имплантологии. – М., – №2(28). – 2013. – С.14-20.
6. Арутюнов С.Д., Лебедеко И.Ю., Перевезенцева А.А. Оптимизация протезирования при комбинации временной и двухэтапной дентальной имплантации. // Стоматология. – 2013. – №3(92). – С.21-24.
7. Арутюнов С.Д., Муслов С.А., Раимова Д.Б. Сравнительная характеристика механических свойств полимерных конструкционных материалов для фрезерования прототипов зубных протезов. Стоматология. – М., – 2015. Т. 94. №2. – С. 98-99.
8. Арутюнов С.Д., Панин А.М., Антоник М.М., Юн Т.Е., Адамьян Р.А., Широков И.Ю. Особенности формирования окклюзии искусственных зубных рядов, опирающихся на дентальные имплантаты. // Стоматология. – М., – 2012. – №1(91). – С.54-58.
9. Арутюнов С.Д., Ерошин В.А., Перевезенцева А.А., Бойко А.В., Комаров П.А. Анализ прочностных характеристик конструкционных материалов для временных зубных протезов при статических нагрузках. Стоматолог. – М., 2011; 11: .8-11.

10. Жданов Е.В., Шилов Д.А., Корогодин И.В., Хватов А.В. Особенности провизорных реставраций с применением имплантатов на этапах хирургической подготовки и ортопедической реабилитации пациентов // Клиническая стоматология, 2007;3:22-25.

11. Ломакин М.В. Новая система стоматологических имплантатов (разработка и клиничко-экспериментальное обоснование, клиническое внедрение). - Дисс. доктора мед. наук. - М. - 2001. – 249 с.

12. Матвеева А.И., Канатов В.А., Гаврюшин С.С. Применение математического моделирования при совершенствовании ортопедического лечения концевых дефектов зубных рядов. // Стоматология, 1990, № 1. - С. 48-51.

13. Подорванова С.В. Клиничко-рентгенологическое обоснование выбора оптимальных конструкций и локализации внутрикостных зубных имплантатов: Дис. ... к.м.н./Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. -2003. -175 с.

14. Полякова Т.В., Гаврюшин С.С., Арутюнов С.Д. Моделирование планирования установки временных имплантатов под опору прототипов мостовидных зубных протезов на период остеоинтеграции двухэтапных дентальных имплантатов. // Инженерный журнал: наука и инновации (электронное научно-техническое издание). – М., 2016. вып. 12.

15. Широков Ю.Е. Системный подход в реабилитации больных с использованием дентальных имплантатов при частичном и полном отсутствии зубов: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., – 2007. – 213 с.

16. Hounsfield G.N. A Method of and Apparatus for Examination of the Body by Radiation such as X – or Gamma – radiation. BRITISH PATENT 1972; 1: 283.

17. Misch C.E, Judy K.W. Classification of partially edentulous arches for implant dentistry. International journal of oral implantology, 1987. – 4(2): 7-13.

18. Eroshin V.A., Dzhahalova M.V., Arutyunov S.D., Stepanov A.G., Daov A.N. Mobility of dental implants: new capability of a known device // Russian Journal of Biomechanics. 2015. Vol. 19, No. 3: 236-243.

19. Simon H. Use of transitional implants to support a surgical guide: enhancing the accuracy of implant placement. // J Prosthet Dent. 2002; 229-232.

20. Sudbrink S.D., Computer-guided implant placement with immediate provisionalization: a case report. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jun;63(6):771-4.

21. Sulzer TH, Bornstein MM, Buser D., Indications for oral implantology in a referral clinic. A three-year retrospective analysis of 737 patients with 1176 implants Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2004;114(5):444-50. German.

22. Weinberg L.A. The Biomechanics of Force Distribution in Implant-Supported Protheses. / Int. J. Oral & Maxillofac. Impl.-1993.-Vol.8.№ 1, p.19-31.

SUMMARY

NON-REMOVABLE DENTURE PROTOTYPES, EFFECTIVE IN DENTAL IMPLANTATION

¹Orjonikidze R., ¹Orjonikidze Z., ²Shirokov I., ²Arutyunov S.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²FSBEI HE Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Clinical Dentistry at A.I. Evdokimov, Russian Federation

Temporary prosthesis transformed into a prosthetic prototypes and manufactured by CAD/CAM technologies

(computer copy milling) are used to specify the final form of future permanent restoration and to correct occlusal relationships, vertical size of non-removable dentures, and their occlusal surfaces.

A progressive loading on bone tissue in the implantation area and soft tissues formation, have been assessed. In this regard, the choice and placement of temporary mini-implants, as the supports for non-removable denture prototypes for the period of osseointegration of two-stage intraosseous dental implants, are the issues of great importance. Temporary dental implants are the object of complex loads of different magnitude, duration and direction. The action of the prosthesis is closely related to load delivery to the surface of dental implant between the components of the system - "implant-temporary prosthesis".

According to the study results, minimization of the momentum acting on temporary implants in the mesio-distal direction allows reducing stress level in the areas of permanent implant placement.

Keywords: CAD/CAM technologies, Temporary dental implants.

РЕЗЮМЕ

НЕСЪЕМНЫЕ ЗУБНЫЕ ПРОТЕЗЫ-ПРОТОТИПЫ, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

¹Орджоникидзе Р.З., ¹Орджоникидзе З.Р.,
²Шишков И.Ю., ²Арутюнов С.Д.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; ²ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет Министрства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической стоматологии им. А.И. Евдокимова, Российская Федерация

Временные протезы, которые трансформировались в протезы-прототипы, изготовленные методом компьютерного фрезерования с помощью CAD/CAM технологий, используются для уточнения окончательной формы будущей постоянной реставрации, коррекции окклюзионных взаимоотношений, вертикального размера несъемных зубных протезов и их окклюзионной поверхности. В области имплантации опоры протезов-прототипов воздействует прогрессивная нагрузка на костные и мягкие ткани. В связи с этим актуальной проблемой является выбор и расстановка временных и мини-имплантантов как опоры конструкций несъемных зубных протезов-прототипов на период остеоинтеграции двухэтапных внутрикостных дентальных имплантантов.

Временные дентальные имплантанты являются объектом больших комплексных нагрузок различной величины, длительности и направления. Действие

протеза тесно связано с передачей нагрузки на поверхности дентального имплантанта и между компонентами системы «имплантант – временный протез».

Основываясь на результатах исследования установлено, что минимизация момента, действующего на временные имплантанты в мезиодистальном направлении позволяет снизить уровень напряжений в зонах установки постоянных имплантантов.

რეზიუმე

დენტალური იმპლანტაციისათვის ეფექტური კბილის მოუსხნელი პროთეზები-პროტოტიპები

¹რ. ორჯონიკიძე, ¹ზ. ორჯონიკიძე, ²ი. შიროკოვი,
²ს. არუთიუნოვი

¹თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, კლინიკური ორთოპედიული სტომატოლოგიის დეპარტამენტი, საქართველო; ²რუსეთის ფედერაციის ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო-სტომატოლოგიური უნივერსიტეტი, ა. ვვლოკინოვის სახელობის კლინიკური სტომატოლოგიის კათედრა, რუსეთის ფედერაცია

დროებითი პროთეზები, ტრანსფორმირებული პროთეზ-პროტოტიპებად და დამზადებული CAD/CAM ტექნოლოგიით კომპიუტერული ღარვის (ფრეზირების) მეთოდით გამოიყენება მომავალი მუდმივი რესტავრაციის საბოლოო ფორმის დასადგენად, ოკლუზიური ურთიერთობების, მოუსხნელი პროთეზების ვერტიკალური ზომის და მათი ოკლუზიური ზედაპირის კორექციისათვის. პროთეზ-პროტოტიპების იმპლანტაციის საყრდენის მიდამოში ძვლის და რბილი ქსოვილებზე პროგრესული დატვირთვა ხორციელდება. ამასთან დაკავშირებით, დროებითი და მინი-იმპლანტანტების - როგორც მოუსხნელი პროთეზების კონსტრუქციების საყრდენისა ორეკაპიანი ძვალში და დენტალური იმპლანტანტების ოსტეოინტეგრაციის პერიოდში - შერჩევა და დახარისხება აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს.

დროებითი დენტალური იმპლანტანტები სხვადასხვა სიდიდის, ხანგრძლივობის და მიმართულების კომპლექსური დატვირთვის ობიექტებია. პროთეზის მოქმედება მჭიდროდაა დაკავშირებული დატვირთვის გადაცემასთან დენტალურ იმპლანტანტზე და "იმპლანტანტ-დროებითი პროთეზის" სისტემის კომპონენტებს შორის.

ჩატარებული კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით დადგენილია, რომ დროებით იმპლანტანტებზე მედიოდიტალური მიმართულებით მოქმედი ძალის მომენტის მინიმიზება იძლევა მუდმივი იმპლანტანტების მიდამოში ძვლის დონის შემცირების საშუალებას.

МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Шишнияшвили Т.Э., Суладзе Т.Д., Махвиладзе М.А., Пхаладзе М.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

Полость рта, как начальный участок желудочно-кишечного тракта, с рождения ребенка и в течение всей его жизни подвергается разнообразным воздействиям и в большей или меньшей степени отражает все физиологические и патологические процессы, происходящие в организме человека [1].

При соматических заболеваниях у детей и подростков практически всегда обнаруживаются изменения органов полости рта: языка, слизистой оболочки, пародонта, зубов. Выраженность и степень этих изменений зависит от тяжести и продолжительности соматического заболевания. Длительное нарушение физиологического равновесия в организме может усилить разрушение зубов, особенно если этому состоянию предшествует пониженная резистентность тканей зуба к кариесу [2].

Человеческий организм является не только сложным комплексом органов и систем, функционирующих в строгом взаимодействии, но одновременно служит вместилищем более 500 различных видов микроорганизмов. При этом возникшее в процессе эволюции совместное существование организма и микроорганизмов в физиологических условиях не причиняет человеку каких-либо видимых неудобств: постоянно обнаруживаемые у здоровых людей микроорганизмы относятся к нормальной микрофлоре, которая поддерживает биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения его здоровья. Наиболее представительной и значимой для человека является микрофлора желудочно-кишечного тракта [3].

Тяжелые острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта у детей и подростков в возрасте, когда происходит формирование, обызвествление временных и постоянных зубов, могут вызвать нарушения в процессе одонтогенеза и привести к развитию неспецифической гипоплазии тканей зуба, а также группы зубов, формирующихся в данном возрастном периоде [11].

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа патологических состояний и заболеваний, в развитии которых принимают участие многие представители нормальной микрофлоры [9]. Качественное и количественное состояние кишечного микробиоценоза играет значимую роль в метаболических, физиологических и иммунологических процессах в организме человека [5].

При микроэкологических изменениях в пищеварительном тракте повышается высеваемость ферментативно-активных микробных ассоциаций и повышается

активность кишечных ферментов в сравнении с нормой [6].

Микробная составляющая организма человека представлена, в основном, в различных отделах желудочно-кишечного тракта. Микробиота представляет собой уникальную структуру, находящуюся в организме здорового человека в состоянии равновесия [10]. Однако, поддержание сбалансированного состояния данной системы является сложным процессом, подвергаясь воздействию ряда факторов, таких как ятрогенные воздействия (антибактериальная терапия, лечение гормонами), нарушение питания, стрессы различного генеза, острые инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, неблагоприятные условия окружающей среды [7].

На фоне микроэкологических изменений желудочно-кишечного тракта нарушаются минеральный и белковый обмен, происходят биохимические изменения фосфорно-кальциевого обмена в костях скелета и твердых тканях зубов [8].

Процесс первичной минерализации и дальнейшего формирования твердых тканей зубов, риск поражения кариесом, существенно зависит от интенсивности усвоения кальция, так как основным строительным элементом твердых тканей зубов является соединения кальция, который включается в структуру эмали поступаая из сосудов пульпы и посредством катионного обмена из ротовой жидкости, за счет содержащихся в стимулированной слюне минеральных компонентов. Однако, на всасывание и транспорт кальция в желудочно-кишечном тракте влияет ряд факторов, таких как: функциональное состояние микроэкологии кишечника, характер питания, иммунный статус пациента, состояние эндокринной системы [12].

Согласно вышеизложенному, в последние годы значительно увеличилось число больных среди подростков, страдающих патологией пищеварительной системы, в частности микроэкологическими изменениями флоры кишечника, что непосредственно отражается на состоянии полости рта – минерализации твердых тканей зубов в возрасте, когда происходят активный рост подростка, формирование и минерализация твердых тканей постоянных зубов.

Целью исследования явилось определение активности течения кариеса, характеризующегося прогрессирующей декальцинацией, в условиях дисбактериоза кишечника и его влияния на процессы эндогенного усвоения кальция в подростковом возрасте.

Материал и методы. Для выполнения поставленной цели исследованы 68 подростков в возрасте от 11

до 17 лет, которые в зависимости от степени тяжести изменений микрофлоры кишечника были распределены на две группы: I группу составили 46 подростков с легкой формой дисбиоза (I и II степень), II группу - 22 подростка, у которых диагностированы тяжелые (III-IV степень) микроэкологические изменения кишечника. В качестве группы сравнения обследованы 15 подростков того же возраста без патологии желудочно-кишечного тракта.

Состав микрофлоры кишечника исследовали в Институте бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Элиава: определяли общее количество кишечной палочки и лактозодефицитных и гемолитических штаммов; общее количество бифидобактерий, лактобактерий и кокковых форм; изучали наличие и количество патогенных и условнопатогенных представителей кишечных микроорганизмов в 1 г кала. Данные состава микрофлоры кишечника указывают на степень дисбиоза.

Стоматологическое обследование проводилось по стандартной методике: сбор анамнеза, осмотр, зондирование, перкуссия. Выявление развивающегося кариозного процесса на стадии кариозного пятна осуществлялось методом прижизненной окраски. С целью стандартизации оценки стоматологической заболеваемости, состояние твердых тканей зубов определяли по индексу распространенности (%), интенсивности кариеса (КПУ), а индивидуальный уровень интенсивности кариеса зубов вычисляли по индексу уровня интенсивности кариеса (УИК), с помощью которого выявляется прямопропорциональная зависимость индекса КПУ от возраста. Для определения УИК индекс КПУ делится на возраст индивидуума [4].

Данные обследования статистически обрабатывались посредством программы SPSS v21.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что у обследованных I группы встречаемость кариеса постоянных зубов составила 71,8%, у пациентов II группы – 83,4%, а у подростков контрольной группы (без патологии ЖКТ) – 56,7% (диаграмма 1).

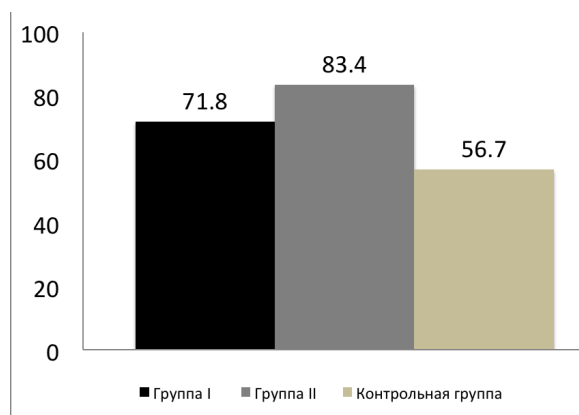


Диаграмма 1. Распространенность кариеса зубов у подростков в основной и контрольной группах

Особый интерес представляют результаты анализа данных интенсивности кариеса зубов у обследованных подростков. Исследование пациентов с I-II степенью изменений микрофлоры кишечника позволяют заключить, что интенсивность встречаемости кариеса зубов в возрасте с 11-13 лет, в среднем, соответствует $3,0 \pm 1,00$ ($p > 0,05$), а в возрасте 14-16 лет – $3,5 \pm 0,98$ ($p > 0,05$). У пациентов с III-IV степенью дисбактериоза отмечались более глубокие повреждения твердых тканей зубов и, в среднем, составили $4,0 \pm 1,0$, ($p > 0,05$) и $5,89 \pm 1,76$ ($p < 0,05$), соответственно.

У обследованных лиц с нормальной микрофлорой кишечника показатели интенсивности кариеса зубов были сравнительно ниже (в среднем, 2,75) и соответствуют компенсированной форме кариеса (диаграмма 2).

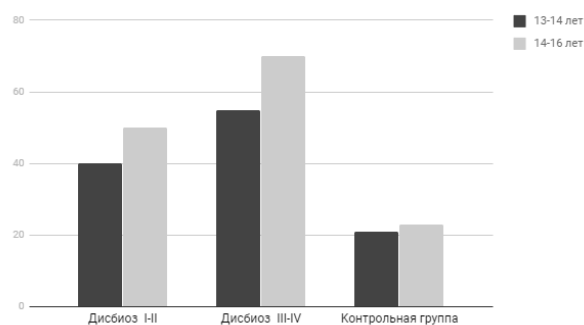


Диаграмма 2. Показатели средней интенсивности кариеса зубов

С учетом степени активности кариеса, подростки были распределены следующим образом: с I степенью интенсивности кариозного процесса – 46 (40%), со II степенью – 22 (26%) и с III – 15 (34%) обследованных. Согласно представленным данным, большинство подростков с раннего подросткового возраста имели тяжелое поражение кариозной болезнью.

При индивидуальной оценке уровня интенсивности кариеса в начале оценивали возраст пациента и другие факторы, существенно влияющие на риск развития кариеса, такие как темп роста в подростковом возрасте, наличие его резких скачков, ортодонтическое лечение, общий анамнез о заболеваниях и принимаемых медикаментах, рациональном питании, гигиене полости рта.

Оценка взаимосвязи между заболеваемостью кариесом и патологией желудочно-кишечного тракта у подростков выявила прямопропорциональную зависимость индекса КПУ от возраста, однако самая высокая встречаемость индивидуального УИК наблюдалась в возрасте 14-16 лет у пациентов с тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта (УИК=0,42).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить о влиянии патологического состава микрофлоры кишечника на процессы эндогенного усвоения кальция твердыми тканями зубов. Активность течения кариеса, характеризующегося прогрессирующей декальцинацией, в основном, определяется снижением

уровня минеральной насыщенности твердых тканей зубов вследствие нарушения эндогенного поступления кальция.

Таким образом, в данном исследовании подтверждается тесная связь между соматическим и стоматологическим здоровьем и необходимостью комплексной коррекции здоровья. Процесс первичной минерализации и дальнейшего формирования твердых тканей зубов, риск поражения кариесом, существенно зависят от интенсивности усвоения кальция.

Значительные изменения стоматологического статуса, выявляемые у подростков с патологией желудочно-кишечного тракта, и необходимые коррекции, подтверждают обоснованность комплексной лечебно-профилактической стоматологической помощи с учетом процессов, происходящих в организме и полости рта. Необходимо оказание высококвалифицированной, систематической, целенаправленной стоматологической помощи и выделение пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта в отдельную группу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксамит Л.А., Цветкова А.А. Роль пробиотиков для полости рта в поддержании стоматологического здоровья. Кли-

ническая стоматология 2014; 3(71): 18-20.

2. Иванова Е.Н., Кукушкина Е.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Ростов н/Д; Феникс: 2007; 256.

3. Леонтьев В.К., Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология. М.: 2010; 625-626.

4. Максимова О.П. Улыбайтесь, господа улыбайтесь. Клиническая стоматология 2014; 3(71): 69-73.

5. Berg J.Y., Slayton R.L. Early childhood Oral Health – Ames, Iowa: Wiley – Blackwell: 2009; 320.

6. Brown K., Decoffe D., Gibson L.D. Diet – Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and effects on immunity and Disease. Nutrients 2012; 4 (1): 1552.

7. Coruh T. Dulgergil Mehmet Dalli and Mahmet Mustafa Hamidi, Hakan Golak. Journal of Natural Science. Biologi and Medicine 2013; 4(1): 29-38.

8. Cucchiara S. – The microbiota in IBD in different Age Groups – Madrid. Spain: 2009; 34.

9. De Vrese M., Marteau Ph. K. Probiotics and Prebiotics; Effects on Diarrhea. J. Nutr 2007; 137: 803-81.

10. Horz H.P., Meinelt A., Conrads G. Distribution and persistence of probiotic *Streptococcus salivarius* K 12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction Oral Microbiol. 2007; 22; 126-30.

11. Sauer C.G., Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD, Gastroenterology Clinics of North America 2009; 38(4): 611-628.

12. Sun L., Nava G.M. and Steppenbeck Host genetic susceptibility, dysbiosis and viral triggers in inflammatory bowel disease. Current Opinion in Gastroenterology 2011; 27(4): 321-32.

SUMMARY

MICROECOLOGICAL CHANGES IN THE INTESTINE AND ITS EFFECT ON THE CONDITION OF HARD TISSUES OF TEETH IN ADOLESCENCE

Shishniashvili T., Suladze T., Makhviladze M., Pkhaladze M.

Tbilisi State Medical University, Georgia

On the background of microecological changes in the gastrointestinal tract, mineral and protein metabolism is disrupted, biochemical changes occur in the phosphorus-calcium metabolism in the bones of the skeleton and hard tissues of the teeth.

The aim of the research was to study the activity of the caries process, characterized by progressive decalcification, under conditions of microecological changes in the intestine and its effect on the processes of endogenous calcium assimilation in adolescence. Within the frames of the research 68 adolescents aged 11 to 17 years with various degrees of pathology of the gastrointestinal tract were examined.

The data of the performed studies showed that in patients with more severe changes in the intestinal micro flora, the prevalence and intensity of dental caries are significantly higher (83.4% on average DMFT 5.0) than in adolescents with mild dysbiosis (71.8% DMFT 3.2%), and in the patients with normal intestinal micro flora - the parameters were minimal.

Estimating and comparing the interrelation between the incidence of caries and the presence of diseases of the gastrointestinal tract in adolescents, a directly proportional dependence of the DMF index on age was found, but the greatest increase in the individual level of incidence of dental caries (SIC) was observed in adolescents aged 14-16 (SIC=0,42) with severe gastrointestinal pathology GIT.

Thus, significant changes in dental status detected in adolescents with pathology of the gastrointestinal tract confirm the validity of complex treatment and preventive dental care, considering the processes occurring in the body and the oral cavity, as well as the systematic, purposeful dental care and the allocation of patients with gastrointestinal pathology (GIT) in a separate group.

Keywords: Intestinal microecology, dental caries, adolescents.

РЕЗЮМЕ

МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНИКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Шишнияшвили Т.Э., Суладзе Т.Д.,
Махвиладзе М.А., Пхаладзе М.З.

Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия

На фоне микроэкологических изменений в желудочно-кишечном тракте нарушаются минеральный и белковый обмены, происходят биохимические изменения фосфорно-кальциевого обмена в костях скелета и твердых тканях зубов.

Целью исследования явилось определение активности течения кариеса, характеризующегося прогрессирующей декальцинацией, в условиях дисбактериоза кишечника и его влияния на процессы эндогенного усвоения кальция в подростковом возрасте. Обследовано 68 подростков в возрасте 11-17 лет с различной степенью патологии желудочно-кишечного тракта.

Данные исследования показали, что у пациентов с более тяжелыми изменениями микрофлоры кишечника распространенность и интенсивность кариеса зубов значительно выше (83,4%, в среднем, КПУ 5,0), чем у подростков с легкой формой дисбактериоза (71,8% КПУ – 3,2); у пациентов с нормальной микрофлорой кишечника эти показатели минимальны.

Оценки взаимосвязи между заболеваемостью кариесом и наличием патологии желудочно-кишечного тракта у подростков выявила прямопропорциональную зависимость индекса КПУ от возраста; максимальный уровень интенсивности кариеса (УИК) наблюдали у подростков в возрасте 14-16 лет (УИК=0,42) с тяжелой патологией желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, изменения стоматологического статуса у подростков с патологией желудочно-кишечного тракта подтверждают обоснованность комплексной лечебно-профилактической стоматологической помощи с учетом процессов, происходящих в организме и полости рта.

რეზიუმე

ნაწლავური მიკროეკოლოგიური ცვლილებების გაგენა კბილის მაგარ ქსოვილთა მდგომარეობაზე მოზარდთა ასაკში

თ. შიშნიაშვილი, თ. სულაძე, მ. მახვილაძე,
მ. ფხალაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, საქართველო

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში მიმდინარე მიკროეკოლოგიური დისბალანსის ფონზე იცვლება მინერალური და ცილოვანი ცვლის პროცესები, ჩონჩხსა და კბილის მაგარ ქსოვილებში ირღვევა ფოსფორ-კალციუმის ცვლის ბიოქიმიური მეტაბოლიზმი.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კბილის კარიესის გავრცელების მანევრებლების შესწავლა ნაწლავური მიკროეკოლოგიური ცვლილებების დროს, რაც ხასიათდება კალციუმის ენდოგენური შეთვისების მოშლით და პროგრესული დეკალცინაციით. გამოკვლეულ იქნა 11-17 წლის ასაკის 68 მოზარდი, რომელთაც ლაბორატორიული კვლევით დაუდგინდათ დისბაქტერიოზის სხვადასხვა ხარისხი.

გამოკვლევის შედეგების ანალიზმა გამოავლინა, რომ პაციენტებში ნაწლავის მიკროფლორის მძიმე დარღვევებით (III-IV ხარისხი) კბილის კარიესის გავრცელება და ინტენსივობა სარწმუნოდ მაღალია (83,4%, კბა - 5,0), ვიდრე მოზარდებში დისბაქტერიოზის მსუბუქი ფორმით (71,8%, კბა - 3,2). საკონტროლო ჯგუფის მოზარდებში კი (კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის ნორმალური მიკროფლორით) კბილის კარიესის მანევრებლები მინიმალურია.

ამრიგად, სტომატოლოგიური სტატუსის გამოსატყუი ცვლილებები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პათოლოგიის მქონე მოზარდებში საჭიროებს კომპლექსური სამკურნალო-პროფილაქტიკური სტომატოლოგიური დახმარების დაგეგმვასა და რეალიზაციას.

CHARACTERISTICS OF EMG-ACTIVITY OF MASTICATORY MUSCLES IN FUNCTIONAL TREATMENT OF PATIENTS AT RETENTION STAGE

Smaglyuk L., Solovei K., Liakhovska A.

*Higher State Educational Establishment of Ukraine. Ukrainian Medical Stomatological Academy,
Orthodontics department, Poltava, Ukraine*

The period of active orthodontic treatment is a complex treatment of patients with malocclusion aimed at preserving the somatic and dental health of the patient, eliminating risk factors, normalizing occlusion and creating physiological conditions for the functioning of the dento-jaw system [2,6,10]. The main aim of orthodontic treatment is the achievement of functional, morphological and aesthetic optimum of the maxillofacial area [2]. Retention is a period that occurs after the stage of active treatment, aimed to keep all new positions of the teeth. Failure in conducting this phase of treatment, in most cases, has the probability of relapse. All this is due to the fact that bone and soft tissue require time to adapt to new occlusion [3]. Not only the duration of the retention period, but also the achievement of a balance between morphological changes in occlusion and the functional adaptation to these changes of the human body play a role in obtaining a stable effect of orthodontic treatment [4,10]. Tension (tone) of masticatory muscles can cause changes in occlusion and relapse of orthodontic pathology [2].

The aim of the research was to study changes of EMG-activity of masticatory muscles after functional therapy at the retention stage after active orthodontic treatment.

Material and methods. The study included 55 people who completed orthodontic treatment with a bracket system. They were divided into 2 groups which differed according to the methods of retention that were used. The study group consisted of 25 persons and the control group included 30 patients. The average age of patients in the study group was 25.9 ± 0.8 years, of which 24.0% were patients of 19-23 years old, 48.0% – patients of 24-28 years old and 28.0% – patients of 29-33 years. Women were 14, men were 11. The average age of patients in the control group was 26.7 ± 0.8 years and it had the following age distribution: patients 19-23 years old – 23.3%, patients 24-28 years old – 36.7%, patients 29-33 years – 40.0%. Women in the control group were 12, men were 18. Before the orthodontic treatment patients of the study and control groups had malocclusion of the I class by Angle (neutral occlusion) with anomalies of position of individual teeth in the vertical, transversal or sagittal planes.

In the study group the proposed method of functional adaptation of dento-jaw system to the newly established occlusion was carried out at the retention stage. The control group used the standard retention method.

Clinical examination of all patients was performed according to the standard algorithm for the examina-

tion of the orthodontic patient. EMG of masticatory muscles was performed according to the recommendations Sforza et al. and Tartaglia et al [7,9] at the beginning of the retention stage and in three months. The masseter and anterior temporal muscles of both sides (left and right) were examined. Disposable silver chloride bipolar surface electrodes (diameter 10 mm, Neurosoft, Russia) were positioned on the muscular bellies parallel to muscular fibers [5]. The skin was cleaned with 70% alcohol prior to the placement of the electrodes. In particular, on the anterior temporalis muscles, the electrodes were positioned vertically, 3 cm of the zygomatic arch, just lateral to the eyebrow (lateral to the orbit of the eye); on the masseter muscles, the electrodes were parallel to muscular fibers, between the cheek bone and the corner of the jaw, with the upper pole of the electrode at the intersection between the tragus-labial commissure and the exocanthion-gonion lines. A disposable reference electrode was applied to the forehead. sEMG activity was recorded using a computerized instrument Synapsis and software by Neurotech (Russia). The analog EMG signal was amplified and digitized. Patients were sitting in a natural position without muscular tension, arms, legs were not crossed, head was held equally without support. Lips were kept closed slightly, tooth – in physiological rest. To avoid the effect of fatigue, there was three minutes-rest between each test. EMG-activity was recorded in 3 tests, lasted 10s for each one. The first test or the maximum voluntary clenching (MVC) was performed in intercuspal position (without any material placed on the molar teeth) for evaluation of symmetry of the masseter and anterior temporalis muscles of the left and right sides. The second and third tests were one-side clenching, using cotton rolls on right and left sides respectively for evaluation of EMG-activity of masticatory muscles on working and balancing sides.

The procedures received approval from the Bioethics Committee of the Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava, Ukraine). All patients signed a statement of informed consent.

The obtained data was statistically analyzed using the Student's t-test and the Fisher's criterion X². The hypotheses were verified at the level of significance $p < 0,05$ [9].

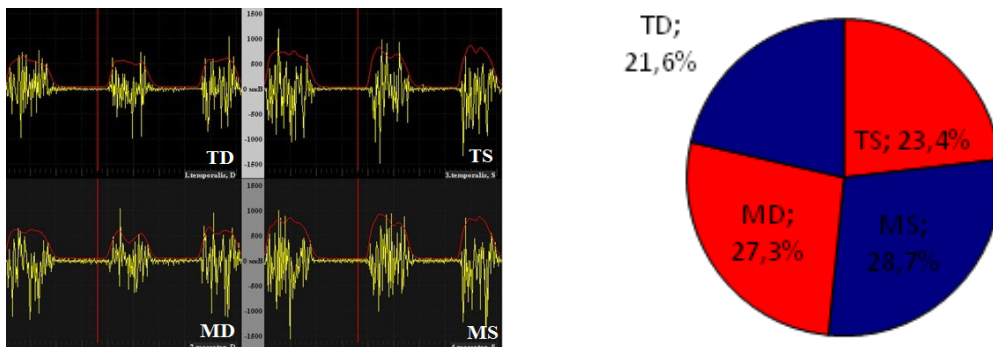
Results and their discussion. The results of EMG of masticatory muscles in patient of the both groups in the test of clenching teeth on the left side are presented in the Table 1.

Table 1. EMG activity of masticatory muscles in the study and control groups in the test of clenching teeth on the left side

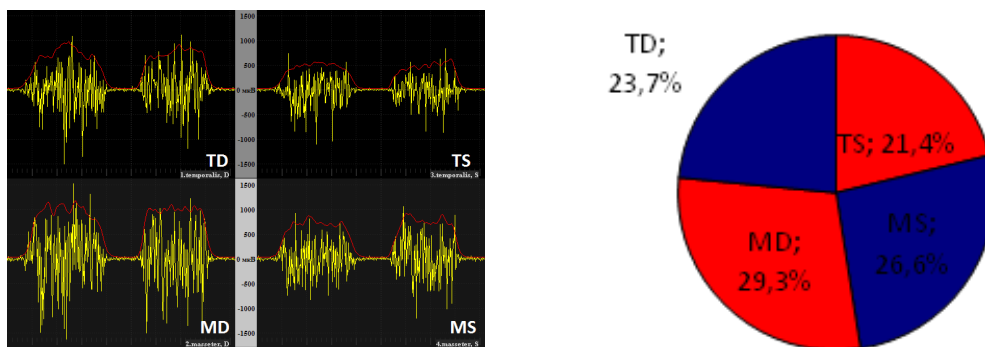
Indices	Control group (n=30)				Study group (n=25)			
	m.temporalis		m.masseter		m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra
maximum amplitude, μV	1323,65 $\pm 59,98$	1412,49 $\pm 64,89$	1812,24 $\pm 86,45$	1907,43 $\pm 106,57$	1392,34 $\pm 62,52$	1425,28 $\pm 72,17$	1916,57 $\pm 107,43$	2095,38 $\pm 118,62$
p	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	
average amplitude, μV	319,67 $\pm 24,53$	331,39 $\pm 22,87$	378,54 $\pm 27,65$	396,23 $\pm 29,01$	334,45 $\pm 27,63$	353,17 $\pm 28,19$	389,64 $\pm 28,01$	402,32 $\pm 27,64$
p	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Table 2. EMG activity of masticatory muscles in the study and control groups in the test of clenching teeth on the right side

Indices	Control group (n=30)				Study group (n=25)			
	m.temporalis		m.masseter		m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra
maximum amplitude, μV	1398,43 $\pm 61,36$	1302,34 $\pm 58,76$	1935,67 $\pm 98,78$	1894,89 $\pm 94,61$	1431,32 $\pm 63,29$	1354,39 $\pm 59,81$	2045,28 $\pm 109,87$	1923,45 $\pm 98,34$
p	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	
average amplitude, μV	312,65 $\pm 26,29$	297,62 $\pm 26,37$	365,78 $\pm 33,21$	342,81 $\pm 32,14$	324,13 $\pm 25,09$	302,65 $\pm 23,09$	398,54 31,02	367,34 $\pm 27,08$
p	p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	



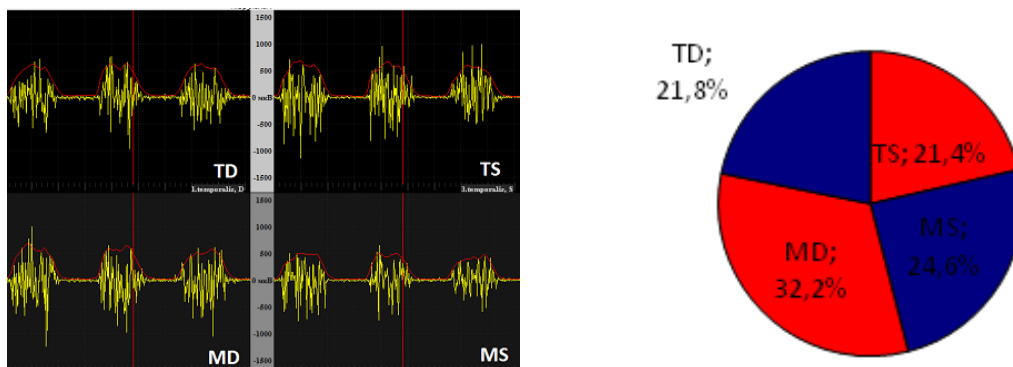
Pic. 1. A fragment of EMG in the test of clenching teeth on the left side in patient B., 23 years old (study group, card 27). Increased muscle activity from the balancing side (right)



Pic. 2. A fragment of EMG in the test of clenching teeth on the right side in patient M., 26 years old (control group, card 31). Increased muscle activity from the balancing side (left)

Table 3. EMG activity of masticatory muscles in the study and control groups in the test of maximum teeth clenching

Indices	Control group (n=30)				Study group (n=25)			
	m.temporalis		m.masseter		m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra
maximum amplitude, μV	1325,34 $\pm 77,29$	1312,75 $\pm 75,23$	2028,76 $\pm 98,45$	1765,34 $\pm 88,75$	1356,94 $\pm 78,29$	1341,27 $\pm 75,21$	2165,76 $\pm 121,82$	1853,32 $\pm 97,32$
p	>0,05		<0,01		>0,05		<0,01	
average amplitude, μV	321,67 $\pm 28,75$	318,73 $\pm 26,98$	478,35 $\pm 32,86$	419,54 $\pm 30,28$	325,86 $\pm 27,38$	329,67 $\pm 29,81$	496,53 $\pm 34,24$	423,17 $\pm 31,31$
p	>0,05		<0,01		>0,05		<0,01	



Pic. 3. A fragment of EMG in the test of maximum clenching in patient N., 25 years old (study group, card 27). Increased EMG-activity of right masseter muscle

The results of EMG of masticatory muscles in patients of the both groups in the test of clenching teeth on the right side are presented in the Table 2.

At the beginning of the retention stage in the examined two groups of patients the EMG-activity of the temporal and masseter muscles in the tests of clenching teeth on the left and right sides was greater on the working side than the balancing one, but the difference in the indices of both groups was not significant ($p > 0.05$). From the data of literary sources, in the physiological functioning of the masticatory muscles in one-side teeth clenching, the activity of the muscles of the working side should exceed the indices of the balancing [7,8]. An example of the EMG in the one-side clenching test in patients of both groups is presented in the pictures 1 and 2.

Table 3 displays values of EMG-activity of the masticatory muscles in the test of maximum teeth clenching (bruxism test) in the study and control groups.

In the test of maximal teeth clenching, the same changes of EMG-activity of masticatory muscles were observed in patients of the study and control groups. Thus, in all observations, the higher indices of the maximum and average amplitude of bioelectrical activity of the masseter muscle, in contrast to the temporal ($p < 0.01$), were noted. At the same time there was an asymmetric activity of masseter muscles on the right and left sides ($p < 0.01$).

As for the temporal muscles, imbalance in their work was rare and the difference in EMG-activity on the left and right sides was not significant ($p > 0.05$). It should also be noted that bioelectric activity of masticatory muscles had high rates (more than 2000 μV), which approved their hyperactivity.

There is an example of EMG in the maximum clenching test in patients of the study group.

In connection with the determined functional disorders of the EMG-activity of masticatory muscles in the beginning of the retention stage, the need for functional therapy, aimed to adapting the dento-jaw region to the newly established occlusion and ensuring muscular balance, has been proved.

We proposed a new design of the retention appliance (patent for utility model № 75942 «Corrector of the position of lower jaw» authors Smaglyuk L.V., Fetisova G.L., Solovei K.O., 25Dec2012). Corrector of the position of lower jaw is fixed on the lower jaw, has a shortened basis. This appliance contributes to the preservation of the functional load on the occlusive surface of the teeth. Corrector of the position of lower jaw doesn't reduce the volume of the oral cavity, and can also be used for therapeutic exercises for the muscle of the tongue and provides correction of the position of the lower jaw in three mutually perpendicular planes.

In the manufacture of this appliance for patients in ex-

perimental group, we use the method of determining the optimal individual interocclusion height (patent for utility model № 100624 «Method of determining the optimal height between occlusal ratio of dental rows» authors Smaglyuk L.V., Sheshukov D.V., Fetisova G.L., Solovei K.O., 10Aug2015). For this method, postural kinesiological tests were used, when physiologically resting in state of physiological rest and locked in the state of the usual occlusions of the patient's teeth. When conducting the tests, the angle of inclination of the patient's hands down to the doctor when pressed on the back surface of the hands of the patient, as well as the degree of resistance by pressing. Further tests are performed at opening of the dental rows of the patient for 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 2.5 mm and others. For opening, plastic occlusion plates, which were located between the dental rows in the lateral areas, were used.

This method allows you to pick up the height of the jaws closure, which provides the most optimal stability of the body in space. The next stage of our study was the manufacture of a correction of the position of the lower jaw with an individually determined interocclusion height. After fixation of the appliance in the oral cavity, the patient was given a recommendation on the use of the appliance.

The next visit was scheduled after 3 month. During control visits in patients, the primary and control groups performed EMG of masticatory muscles.

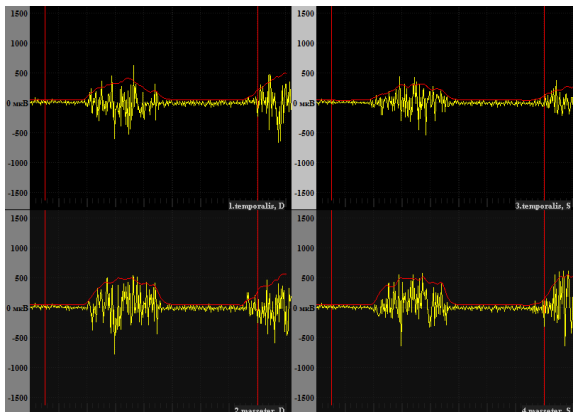
The data of the EMG of the masticatory muscles of the study and control groups in 3 months from the beginning of the retention stage are showed in Table 4.

In 3 months, in the test of clenching teeth on the left side the maximum and average amplitude of the activity of temporal and masseter muscles on both sides reached

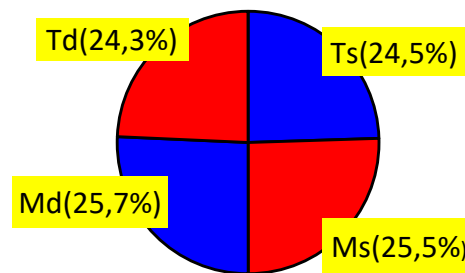
Table 4. EMG activity of masticatory muscles in the study and control groups in 3 months

Показники	Control group (n=30)				Study group (n=25)			
	m.temporalis		m.masseter		m.temporalis		m.masseter	
	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra	dextra	sinistra
clenching teeth on the left side								
maximum amplitude, μV	1232,54 $\pm 54,23$	1378,65 $\pm 52,59$	1721,29 $\pm 78,62$	1871,325 $\pm 79,38$	925,52 $\pm 51,28$	1127,89 $\pm 57,54$	1312,26 $\pm 61,25$	1525,34 $\pm 98,43$
p	>0,05		>0,05		<0,05		<0,05	
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
average amplitude, μV	306,44 $\pm 22,98$	333,45 23,41	355,91 $\pm 24,31$	387,65 26,29	289,65 $\pm 23,21$	303,56 $\pm 24,98$	301,58 $\pm 23,87$	354,87 $\pm 26,75$
p	>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
clenching teeth on the right side								
maximum amplitude, μV	1197,38 $\pm 51,38$	1287,28 $\pm 58,65$	1576,46 $\pm 67,38$	1804,55 $\pm 79,02$	564,24 $\pm 37,86$	735,45 $\pm 45,82$	629,34 41,28	987,23 $\pm 53,67$
p	>0,05		>0,05		<0,01		<0,01	
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01
average amplitude, μV	312,38 $\pm 16,77$	321,32 $\pm 23,76$	354,29 $\pm 26,38$	388,65 27,56	219,45 $\pm 19,64$	254,34 $\pm 21,09$	232,26 $\pm 20,86$	273,49 $\pm 22,13$
p	>0,05		>0,05		<0,05		<0,01	
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01
maximum teeth clenching								
maximum amplitude, μV	1286,54 $\pm 55,83$	1423,65 $\pm 63,29$	1765,84 $\pm 82,19$	1865,45 $\pm 85,43$	989,43 $\pm 38,21$	987,28 $\pm 38,66$	1118,87 $\pm 46,28$	1106 $\pm 45,28$
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05				
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
average amplitude, μV	309,54 $\pm 23,48$	328,28 21,79	368,91 $\pm 78,56$	387,65 27,95	298,76 $\pm 22,09$	293,29 $\pm 21,87$	315,28 $\pm 25,14$	309,46 $\pm 23,76$
p	>0,05		>0,05		<0,01		<0,01	
p ₁	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01

1) p₁ – the level of significance between the indicators at the beginning of the retention stage and after 3 months of functional therapy



Pic. 4. EMG-activity of the temporal and massete muscles in A. patient, 23 y.o., the study group (card 26) in 3 months of functional therapy in the maximum clenching test



the norm values, in contrast to the control group, in which the indices did not significantly differ from the initial values ($p>0,05$). The EMG-activity of the masticatory muscles in patients of the control did not change significantly and was asymmetrical and asynchronous on the right and left sides.

It should be noted, that in patients of the study group during functional therapy EMG-activity of masticatory muscles on the working side (left) was significantly higher, than on the balancing side (right), indicating the physiological balance of muscles of the dento-jaw area.

In the test of clenching teeth on the right side the EMG-activity of the masseter and temporal muscles decreased and reached normal values in all patients of the study group in 3 month of the functional therapy. Moreover, the EMG-activity of the masticatory muscles was higher on the right side (working) than on the left (balancing), which proves the harmony and synchrony of the muscles activity.

In the patients of the study group, in 3 months of the retention and functional therapy, the bioelectric activity of the masticatory muscles significantly decreased ($p<0,05$), and their synchronous and symmetrical work was determined (Pic. 4). The EMG-activity of the masticatory muscle was slightly higher than the temporal, indicating the physiological mass-type type of chewing. In the control group, the activity of the muscles decreased insignificant, disharmony in the activity on left and right sides was kept.

The algorithm of functional therapy using of the proposal corrector of a law jaw position, allowed to achieve the physiological functional balance of the masticatory muscles at the beginning of retention stage. Such method provides a stable result of the orthodontic treatment.

Conclusion. Significant difference of EMG-activity before and after functional therapy at the retention stage after active orthodontic treatment was found. At the beginning of the retention stage increased and asymmetrical EMG-activity of masseter and temporal muscles on the right and left sides was observed. In 3 month of functional correction EMG-activity of the masticatory muscles sig-

nificantly decreased and became synchronous and symmetrical. In the control group, in which standart method of retention was used, EMG-activity of the masticatory muscles decreased insignificant and there was not difference in activity between working and balancing sides. This proves the effectiveness of the method of functional therapy at the beginning of retention stage after active orthodontic treatment.

REFERENCE

1. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина; 1989.
2. Смаглюк Л.В. Лікування дистального відкритого прикусу з використанням пристрою для корекції положення язика запропонованої конструкції // Український стоматологічний альманах. 2003; 4: 50-52.
3. Alexander 'Wick' RG. The Alexander Discipline: Long-term Stability. Volume 2. U.S.: Quintessence Publishing Co Inc; 2013.
4. Forde K, Storey M, Littlewood SJ, Scott P, Luther F, Kang J. Bonded versus vacuum-formed retainers: a randomized controlled trial. Part 1: stability, retainer survival, and patient satisfaction outcomes after 12 months // Eur J Orthod. 2017 Oct 20. doi: 10.1093/ejo/cjx058.
5. Hermens HJ, Freriks B, Disslhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. J Electromyogr Kinesiol 2000;10:361-374.
6. Johnston CD, Littlewood SJ. Retention in orthodontics // Br Dent J. 2015 Feb 16;218(3):119-22.
7. Sforza C, Montagna S, Rosati R, DE Menezes M. Immediate effect of an elastomeric oral appliance on the neuromuscular coordination of masticatory muscles: a pilot study in healthy subjects // J Oral Rehabil. 2010 Nov; 37(11):840-7.
8. Smaglyuk L.V., Liakhovska A.V. Evaluation in EMG-activity of masticatory muscles in the functional correction in adolescent girls with disorders of sexual development // British Journal of Educational and Scientific Studies. 2016; 1(23):797-802.
9. Tartaglia GM, Lodetti G, Paiva G, De Felicio CM, Sforza C. Surface electromyographic assessment of patients with long lasting temporomandibular joint disorder pain // J Electromyogr Kinesiol. 2011 Aug;21(4):659-64.
10. Zachrisson BU. Multistranded wire bonded retainers: from start to success // Am J Orthod Dentofacial Orthop; 2015 Nov; 148(5):724-727.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF EMG-ACTIVITY OF MASTICATORY MUSCLES IN FUNCTIONAL TREATMENT OF PATIENTS AT RETENTION STAGE

Smaglyuk L., Solovei K., Liakhovska A.

Higher State Educational Establishment of Ukraine. Ukrainian Medical Stomatological Academy, Orthodontics department, Poltava, Ukraine

The aim of the research was to study changes of EMG-activity of masticatory muscles after functional therapy at the retention stage after active orthodontic treatment.

Material and methods. The study included 55 people at the beginning of the retention stage after active orthodontic treatment. Patients of the study group were carried out functional therapy using proposed appliance during 3 month. The control group used the standard retention method. Clinical examination and EMG of masticatory muscles was performed to all patients at the beginning of the retention and in three months.

Results and conclusion. In 3 month of functional correction EMG-activity of the masticatory muscles significantly decreased and became synchronous and symmetrical in patients of the study group, that proved the effectiveness of the method of functional therapy at the beginning of retention stage after active orthodontic treatment.

Keywords: orthodontic treatment, retention, functional therapy, orthodontic appliance, position of a law jaw.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В ПРОЦЕССЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ НА СТАДИИ РЕТЕНЦИИ

Смаглюк Л.В., Соловей К.А., Ляховская А.В.

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

Целью исследования явилось изучение изменений электромиографической активности жевательных мышц на стадии ретенции после стадии активного ортодонтического лечения на фоне функциональной терапии.

В исследование включены 55 пациентов в начале

стадии ретенции после активного ортодонтического лечения. Пациентам основной группы проводили функциональную терапию ортодонтическим аппаратом предложенной конструкции в течение 3 месяцев. В контрольной группе использован стандартный метод ретенции. Клиническое обследование и электромиография (ЭМГ) жевательных мышц выполнены всем пациентам в начале стадии ретенции и спустя 3 месяца.

После 3 месяцев функциональной коррекции у пациентов основной группы ЭМГ-активность жевательных мышц значительно уменьшилась и стала симметричной, что доказывает эффективность метода функциональной терапии в начале стадии ретенции после активного ортодонтического лечения для адаптации к вновь созданной окклюзии.

რეზიუმე

საღეჭი კუნთების ელექტრომიოგრაფიული დახასიათება პაციენტებში რეტენციის სტადიაში ფუნქციური თერაპიის პირობებში აქტიური ორთოდონტული მკურნალობის შემდეგ

ლ. სმაგლიუკი, კ. სოლოვეი, ა. ლიახოვსკაია

უკრაინის უმაღლესი სახელმწიფო სასწავლო დაწესებულება “უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია”, პოლტავა, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა საღეჭი კუნთების ელექტრომიოგრაფიული აქტივობის შეფასება ფუნქციური თერაპიის ფონზე რეტენციის სტადიაში, აქტიური ორთოდონტული მკურნალობის შემდეგ.

კვლევაში ჩართული იყო 55 პაციენტი რეტენციის სტადიის დასაწყისში აქტიური ორთოდონტული მკურნალობის შემდეგ. ძირითადი ჯგუფის პაციენტებს ჩატარდა ფუნქციური თერაპია შემოთავაზებული ორთოდონტული აპარატით 3 თვის განმავლობაში. საკონტროლო ჯგუფში გამოყენებული იყო რეტენციის სტანდარტული მეთოდი. კლინიკური გასინჯვა და საღეჭი კუნთების ელექტრომიოგრაფია განხორციელდა რეტენციის სტადიაზე და 3 თვის შემდეგ.

ფუნქციური კორექციიდან 3 თვის შემდეგ ძირითადი ჯგუფის პაციენტებში საღეჭი კუნთების ელექტრომიოგრაფიული აქტივობა მნიშვნელოვნად შემცირდა და გახდა სიმეტრიული, რაც მეტყველებს რეტენციის საწყის სტადიაზე ფუნქციური თერაპიის მეთოდის გამოყენების ეფექტურობაზე ორთოდონტული მკურნალობის შემდეგ ახლად შექმნილი ოკლუზიის საუკეთესო ადაპტაციის მიზნით.

CORRELATION BETWEEN THE ORAL HYGIENIC CONDITION AND PSYCHO-SOCIAL FACTORS IN THE ELDERLY POPULATION OF IMERETI

Morchadze L., Margvelashvili V., Taboridze I., Aladashvili L.

Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University;
Grigol Robakidze University; University Geomed, Georgia

Population aging is a characteristic demographic phenomenon of modern epoch [9]. In America the aged people are those, who are over 65. Most of them are independent, healthy, active and productive [3]. For Georgia, as well as for many other countries, the increase in the number of elderly people is very common. By 2025 the part of the population aged 65 and more in Georgia will be 16% [1].

The aim of gerontostomatology is to preserve the teeth in elderly age, which will help to maintain not only the aesthetic and phonetic abilities, but also a perfect chew [2]. The health of teeth and toothpaste tissues is largely dependent on oral hygiene.

medical and dental aspects of aging, but also factors such as movement, independent life, socialization and sensory functions [14].

Most of the authors refer to the attitude of the behavior of the oral cavity to self-efficacy [8]. The frequency of oral care and visits to the dentists depend on social and economic conditions [5].

The data indicate low levels of dental activity in the elderly population of Imereti and negative attitude towards hygienic habits.

The lack of access to dental services was mostly related to material hardship - 55.3% reported the lowest income of a family with a stomach, 5.3% complained of fear in dentistry procedures, 2.8% inadequate insurance, 36.6% refused to visit a dentist without needing pain or discomfort [13]. Oral hygiene habits are associated with the frequency of dental illnesses [12], so it is important to study oral cavity hygiene in older persons.

The goal of our research is to determine the correlation between the oral hygienic condition and psycho-social factors in the elderly population of Imereti.

Material and methods. 374 persons who were older than 50 years of age from the contingent of Kutaisi Regional Dental Center and Kutaisi Regional Dental Center and Kutaisi boarding house. Among them 50-59 years were 61, 60-69 years old. Age - 92, 70-79 years Age - 62, 80-89 years - 79 and older than 80 years - 80.

Involvement criteria - Permanent residence and informed consent in Imereti Region for participation in the survey. Exclusion criteria - Severe systemic diseases, elderly dementia. We have learnt about hygiene levels, social and behavioral abilities, possible causes of change of personal hygiene habits.

The oral hygienic level was determined by the method of Greene Vermilion [7], and we used the E. Ambjornsen method to evaluate hygienic conditions of removable prostheses [4].

The difference between the groups was determined by F Fischer's criterion; The relationship between the factors was determined by the correlation analysis - the Spearman's Random Test. The mathematical provision was implemented using SPSS 22 of the programs package.

Results and their discussion. The oral hygienic condition has a special influence on the dental status.

The oral hygienic status of the elderly population of Imereti is shown on Fig. 1.

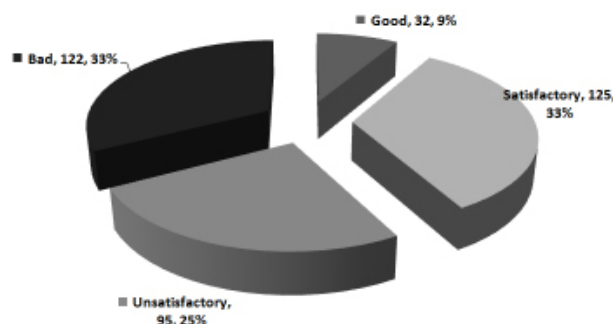


Fig. 1. Oral hygienic status in the elderly population of Imereti

As shown in the diagram, the elderly population prevents poor and satisfactory hygienic levels and is a good level.

The distribution of hygienic levels according to ages is shown on diagram 2.

A good level of oral hygiene is low in every age group - $p > 0.05$, with high frequency of poor and satisfactory hygienic level, with age at the same time decreasing satisfactory levels and increasingly poor level $p < 0.05$. The unsatisfactory level of frequency is reduced to 80-89 and 90 years of age at poor levels.

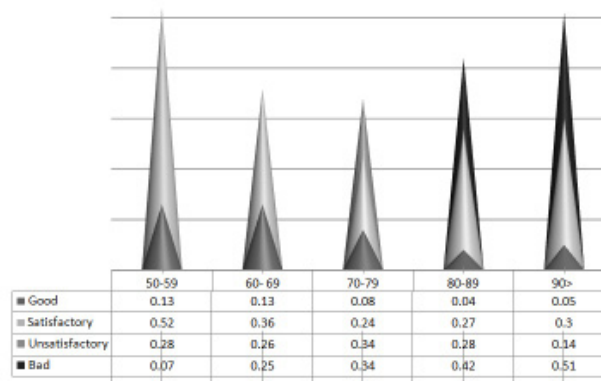


Fig. 2. Distribution of oral hygiene level according to the age in the elderly population of Imereti region

Table. Correlation between hygiene levels and psycho-social and behavioral factors

		Good level	Satisfactory	Unsatisfactory	Bad
Self-efficacy	r	0.113*	0.298**	0.084	-0.438**
	p	0.029	0.000	0.103	0.000
Self-control	r	0.104*	0.159**	0.077	-0.307**
	p	0.045	0.002	0.138	0.000
Optimism	r	0.144**	0.359**	-0.044	-0.408**
	p	0.005	0.000	0.398	0.000
Hostility	r	-0.111*	0.039	-0.031	-0.046
	p	0.031	0.448	0.555	0.380
Social abilities	r	0.144**	0.240**	0.082	-0.434**
	p	0.005	0.000	0.115	0.000
Psychosocial function	r	0.227**	0.095	0.097	-0.394**
	p	0.000	0.067	0.061	0.000
Self-service skills	r	0.127*	0.256**	0.038	-0.362**
	p	0.014	0.000	0.465	0.000
Motor function	r	0.128*	0.260**	0.041	-0.370**
	p	0.013	0.000	0.426	0.000
Ability to adapt	r	0.076	0.190**	-0.119*	-0.344**
	p	0.142	0.000	0.021	0.000
Need for other medical care	r	-0.107*	-0.166**	0.108*	0.327**
	p	0.039	0.001	0.036	0.000
Violation of behavior	r	-0.126*	-0.275**	-0.031	0.378**
	p	0.015	0.000	0.555	0.000
Chronic pain	r	-0.140**	-0.370**	-0.044	0.484**
	p	0.007	0.000	0.400	0.000
Decreased mobility	r	-0.181**	-0.417**	0.025	0.492**
	p	0.000	0.000	0.624	0.000
Inconvenience	r	-0.169**	-0.386**	-0.063	0.533**
	p	0.001	0.000	0.224	0.000
Physical weakness	r	-0.193**	-0.392**	0.015	0.487**
	p	0.000	0.000	0.769	0.000
Disorientation	r	-0.134**	-0.298**	-0.041	0.403**
	p	0.009	0.000	0.430	0.000
Bad memory	r	-0.132*	-0.292**	-0.049	0.417**
	p	0.011	0.000	0.343	0.000
Psychological weakness	r	-0.145**	-0.395**	0.023	0.462**
	p	0.005	0.000	0.664	0.000
Lack of support	r	-0.152**	-0.377**	.164**	0.318**
	p	0.003	0.000	0.001	0.000

To find out what causes deterioration of hygiene levels with age, we have correlated analysis between hygiene levels and behavioral factors that can cause changes in hygiene habits (Table).

Positive correlation with good hygienic levels demonstrates: Self-efficacy; Self control Optimism; Social opportunities; Psychosocial functioning; Self-service; Motor function;

Positive correlation with a satisfactory hygienic level demonstrates: - Self-efficacy; Self control Optimism; Social opportunities; Self-service; Motor function; Adaptation;

Non-satisfactory hygienic levels of trusted positive correlation demonstrate the absence of support.

Reliable positive correlation with a bad hygienic level demonstrates the need for other medical care; Disorders

of behavior; Chronic pain Impaired mobility; Inconvenience; Physical weakness; Disorientation; Bad memory; Psychological weakness; Lack of support.

The elderly is characterized by polymorbidity, reduction of vital functions, workload, physical and mental activity [2].

Oral hygiene habits differ in the elderly age according to the population [11]. In the elderly population of Imereti, the oral hygienic level worsens with age rising associated with changes in psycho-social and behavioral factors.

Oral care problems are related to the lack of mobility and energy, depression and lack of social support [10].

Our research has revealed that poor hygienic levels show positive correlation with violations of behavior; Chronic pain Reduced mobility; Inconvenience; Physical weakness; Disorientation; Bad memory Psychological weakness; Absence of support; Among the elderly there are a relatively large number of tooth extractions that determine the general condition of the patient, the need for treatment, the ability to care for the oral cavity, the possibility of patient adaptation¹. According to our research, the bad hygienic level correlates with the need for other medical care; While a good hygienic level is associated with self-efficacy; Self control Optimism; Social opportunities Psychosocial functioning; Self-service; Motor function.

Conclusion. The oral hygienic level in the elderly persons of the Imereti Region is correlated with psycho-social and behavioral factors.

REFERENCES

1. წულაძეგ. საქართველოსდემოგრაფიულიპერსპექტივე ბი 2015-2300 წლებში, თბ.: 2013; 39.
2. Сапронова, О. Н. Особенности соматического и стоматологического статуса пациентов старших возрастных групп // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2012, 20(22): 141.
3. Administration on Aging. A statistical profile of older Americans, 2008. At: www.aoa.gov/prof/Statistics/profile/profiles.asp. Accessed: August 25, 2009.
4. Ambjornsen E, Valderbaug I., Norheim P.W., Floystand F. Assessment of an additive index for plaque accumulation on complete maxillary dentures // Acta Odontol. Scand. 1982; 40(4): 203-208.
5. Celeste RK, Nadanovsky P, Fritzell J: Trends in socioeconomic disparities in the utilization of dental care in Brazil and Sweden // Scand J Public Health 2011; 39(6):640-648.
6. de Baat C. Elderly people and removable partial dentures // Ned Tijdschr Tandheelkd 2009; 116(12): 665-8.
7. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index // J Am Dent Assoc. 1964;68:7-13.
8. Kakudate N, Morita M, Fukuhara S, Sugai M, Nagayama M, Kawanami M, Chiba I. Application of self-efficacy theory in dental clinical practice // Oral Dis. 2010;16(8):747-752.
9. Liverman Catharyn T., Kristine Yaffe, Dan G. Blazer, eds. Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action // National Academies Press: 2015.
10. Niesten D, van Mourik K., van der Sanden W. The impact of frailty on oral care behavior of older people: a qualitative study // BMC oral health 2013; 13(1): 61.

11. Petersen P. E., Kandelman D., Arpin S., Ogawa H. Global oral health of older people-call for public health action // Community Dental Health. - 2010;27(4).

12. Stromberg E, Hagman-Gustafsson ML, Holmen A, Wardh I, Gabre P: Oral status, oral hygiene habits and caries risk factors in home-dwelling elderly dependent on moderate or substantial supportive care for daily living // Community Dent Oral Epidemiol. 2012; 40(3): 221-229.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN THE ORAL HYGIENIC CONDITION AND PSYCHO-SOCIAL FACTORS IN THE ELDERLY POPULATION OF IMERETI

Morchadze L., Margvelashvili V., Taboridze I., Aladashvili L.

Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University; Grigol Robakidze University; University Geomed, Georgia

The purpose of the study is to determine the correlation between the oral hygienic condition and the psychosocial factors in the elderly population of Imereti.

The research was based on the findings of 374 persons who were older than 50 years of age from the contingent of Kutaisi Regional Dental Center and From the contingent of the boarding house of the Kutaisi elderly and disabled people. The oral hygienic level was determined by the method of GreeneVermillion, and we used the E. Ambjornsen method to evaluate hygienic conditions of removable prostheses.

The difference between the groups was determined by F Fischer's criterion; The relationship between the factors was determined by the correlation analysis - the Spearman's Rank Test.

Correlation analysis shows the level of hygiene and behavioral factors that show positive correlation with good hygienic levels of the mouth: self-efficiency $r=0.113$; $P=0.029$; Self control $r=0.104$; $P=0.045$; Optimism $r=0.144$; $P=0.005$; Social opportunities $r=.144$; $P=0.005$; Psychosocial function $r=0.227$; $P=0.000$; Self-service $r=0.127$; $P=0.014$; Motor function $r=0.128$; $P=0.013$;

Reliable positive correlation with a bad hygienic level - the need for other medical assistance - $r=0.327$; $P=0.000$; Disorders of behavior - $r=0.378$; $P=0.000$; Chronic pain - $r=0.484$; $P=0.000$; Decreased mobility - $r=0.492$; $P=0.000$; Inconvenience - $r=0.533$; $P=0.000$; Physical weakness - $r=0.487$; $P=0.000$; Disorientation - $r=0.403$; $P=0.000$; Bad memory - $r=0.417$; $P=0.000$; Psychological weakness - $r=0.462$; $P=0.000$; Lack of support - $r=0.318$; $P=0.000$;

The oral hygienic level in elderly persons correlates with psycho-social and behavioral factors.

Keywords: Oral hygienic level, psycho-social and behavioral factors.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ГИГИЕНИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ПОЛОСТИ РТА И ПСИХО-СОЦИАЛЬНЫМИ ФАКТОРАМИ В ПОЖИЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ ИМЕРЕТИНСКОГО РЕГИОНА

Морчадзе Л.А., Маргвелашвили В.В.,
Таборидзе И.И., Аладашвили Л.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили; Университет им. Гр. Робакидзе; Университет Геомеди, Грузия

Цель исследования - определить соотношение между гигиеническим состоянием полости рта и психосоциальными факторами в пожилой популяции Имерети.

Исследовано 374 лиц старше 50 лет из контингента Кутаисского регионального стоматологического центра и Пансионата престарелых и инвалидов г. Кутаиси. Уровень гигиены полости рта определяли по методу Greene Vermilion, для оценки гигиенических условий съемных протезов использовали метод E. Ambjornsen.

Разница между группами определялась по критерию Фишера; Связь между факторами определялась корреляционным анализом – ранговым тестом Спирмена.

Корреляционный анализ показал, что с хорошим гигиеническим уровнем полости рта значимую положительную корреляцию проявляют: самоэффективность - $r=0.113$; $P=0,029$; самоконтроль - $r=0,104$; $P=0,045$; оптимизм - $r=0.144$; $P=0,005$; социальные возможности - $r=0.144$; $P=0,005$; мобильность - $r=0,128$; $P=0,013$.

Значимая положительная корреляция с плохим гигиеническим уровнем - потребность в другой медицинской помощи - $r=0,377$; $P=0,000$; нарушения поведения - $r=0,378$; $P=0,000$; хроническая боль - $r=0,484$; $P=0,000$; снижение подвижности - $r=0,492$; $P=0,000$; неудобство - $r=0,533$; $P=0,000$; физическая слабость - $r=0,487$; $P=0,000$; дезориентация - $r=0,403$; $P=0,000$; плохая память - $r=0,417$; $P=0,000$; психологическая слабость - $r=0,462$; $P=0,000$; отсутствие поддержки - $r=0,318$; $P=0,000$.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что уровень гигиены полости рта у пожилых людей коррелирует с психосоциальными и поведенческими факторами.

რეზიუმე

კორელაცია პირის ღრუს ჰიგიენურ მდგომარეობასა და ფსიქოსოციალურ ფაქტორებს შორის იმერეთის ასაკოვან პოპულაციაში

ლ. მორჩაძე ვ. მარგველაშვილი ი. თაბორიძე,
ლ. ალადაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; ივ. ჯავახიშვილის სახ. უნივერსიტეტი; გრიგოლ რობაქიძის სახ. უნივერსიტეტი; უნივერსიტეტი გეომედი, საქართველო

კვლევის მიზანს წრმოადგენდა კორელაციის დადგენა პირის ღრუს ჰიგიენურ მდგომარეობასა და ფსიქოსოციალურ ფაქტორებს შორის იმერეთის ასაკოვან პოპულაციაში.

კვლევას საფუძვლად დაედო 50 წელზე უფროსი ასაკის 374 პირის სტომატოლოგიური მახასიათებლების გამოკვლევის შედეგები ქუთაისის რეგიონული სტომატოლოგიური ცენტრის და ქუთაისის მოხუცთა და ინვალიდთა პანსიონატის კონტინგენტიდან. პირის ღრუს ჰიგიენური დონე ისაზღვრებოდა Grin Vermilion-ის მეთოდით, მიხედვით, ხოლო მოსახსნელი პროთეზების ჰიგიენური მდგომარეობა - E. Ambjornsen-ის მეთოდით.

ჯგუფებს შორის განსხვავება დადგინდა F ფიშერის კრიტერიუმით, ფაქტორებს შორის ურთიერთკავშირი - კორელაციური ანალიზის საშუალებით, სპირმენის რანგული ტესტით.

კორელაციურმა ანალიზმა ჰიგიენის დონესა და ქცევით ფაქტორებს შორის გამოავლინა, რომ პირის ღრუს კარგ ჰიგიენურ დონესთან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: თვითეფექტურობა $r=0.113$; $p=0.029$; თვითკონტროლი $r=0.104$; $p=0.045$; ოპტიმიზმი $r=0.144$; $p=0.005$; სოციალური შესაძლებლობები $r=0.144$; $p=0.005$; ფსიქოსოციალური ფუნქციონირება $r=0.227$; $p=0.000$; თვითმომსახურება $r=0.127$; $p=0.014$; მოტორული ფუნქცია $r=0.128$; $p=0.013$.

ცუდ ჰიგიენურ დონესთან სარწმუნო დადებით კორელაციას ამჟღავნებს: სხვა სამედიცინო დახმარების საჭიროება - $r=0.327$; $p=0.000$; ქცევის დარღვევები - $r=0.378$; $p=0.000$; ქრონიკული ტკივილი - $r=0.484$; $p=0.000$; დაქვეითებული მობილურობა - $r=0.492$; $p=0.000$; მოუხერხებლობა - $r=0.533$; $p=0.000$; ფიზიკური სისუსტე - $r=0.487$; $p=0.000$; დეზორიენტაცია - $r=0.403$; $p=0.000$; ცუდი მეხსიერება - $r=0.417$; $p=0.000$; ფსიქოლოგიური სისუსტე - $r=0.462$; $p=0.000$; მხარდაჭერის არარსებობა - $r=0.318$; $p=0.000$.

ამრიგად, ასაკოვან პირებში პირის ღრუს ჰიგიენური დონე კორელირებს ფსიქოსოციალურ და ქცევით ფაქტორებთან.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ У ДЕТЕЙ

Котова Н.В., Майчук В.О., Федоренко О.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

По данным ВОЗ, ежегодно 3,2 миллиона детей рождаются с врожденными пороками развития (ВПР), которые являются причиной инвалидности детей и негативно влияют на их здоровье и благополучие их семей, систему здравоохранения и общество. Врожденные дефекты нервной трубки (ВДНТ), включая spina bifida и анэнцефалию, занимающие второе место по частоте среди всех пороков развития, относятся к наиболее тяжелым порокам [1]. Показатели распространенности ВДНТ на сегодняшний день самые высокие в Украине, в сравнении со странами Европы (18 на 10000 населения) [4].

Выявлен целый ряд факторов риска формирования ВДНТ у плода - экологическая ситуация, стиль жизни и питание женщин, наследственная предрасположенность [1]. Одним из самых частых факторов риска формирования ВДНТ у плода является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [2]. Установлено, что полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) ассоциируется с нарушением фолатного обмена в организме матери и с развитием гипергомоцистеинемии (ГГЦ) [9].

Профилактический прием всеми женщинами репродуктивного возраста фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг позволяет снизить риск развития ВДНТ на 70-80% [3]. По данным Центра контроля и профилактики заболеваний, с момента внедрения фолатпрофилактики в США в 1992 г. за последующие 5 лет показатель распространенности ВДНТ снизился на 31%. Фортификация продуктов питания (муки) в США и Канаде позволила снизить частоту формирования ДНТ на 50%. В странах Европы и Азии, где нет законодательно закрепленной полномасштабной фортификации продуктов, показатели распространенности ВДНТ более высокие [13]. Прием фолиевой кислоты в стандартной дозе и / или использование фортифицированных продуктов питания не позволяет достичь защитного уровня фолиевой кислоты в организме женщины при генетической детерминированности нарушения фолатного обмена или при сочетании нескольких факторов риска [5]. Доказано, что женщинам, у которых уже была беременность или роды ребенком со спинальной дизрафией или они принимают препараты - антагонисты фолиевой кислоты (например, противосудорожные или триметаприм) рекомендована профилактическая доза фолиевой кислоты 4-5 мг в сутки [11,14]. Однако существует множество других экологических или генетических факторов с высоким риском рождения ребенка с ВДНТ [7,9].

Целью исследования явилась разработка алгоритма выявления женщин репродуктивного возраста с риском рождения ребенка с врожденными дефектами нервной трубки и, в случае выявления, определение профилактической дозы фолиевой кислоты.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев ВДНТ в Одесской области (Украина) за 2000-2013 гг. Изучалась частота рождения детей с ВПР ЦНС и ВДНТ, факторы риска формирования ВДНТ у детей. Данные матерей 175 детей с открытыми формами спинальных дизрафий (I группа) сравнивали с таковыми матерей 60 детей без пороков развития (II группа). Хромосомных aberrаций у детей не выявлено. В 2009-2013 гг. проспективно изучали уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина и наличие полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR у 59 детей с ВДНТ (IA группа) и их матерей (IB группа) и 45 детей без врожденных пороков развития (IIA группа) и их матерей (IIB группа). Уровень фолиевой кислоты определяли методом иммунохимической электрохемилюминисцентной детекции (ECLIA) на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Germany); уровень гомоцистеина - методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; полиморфизмы гена MTHFR в венозной крови - методом полимеразной цепной реакции с использованием комплекта реагентов для амплификации "SNP-ЭКСПРЕСС".

Обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программ Excel, STATISTICA 7.0 и on-line-калькулятор SISA (Simple Interactive Statistical Analysis), рассчитывали t-критерий Стьюдента или критерий χ^2 , разница считалась достоверной при $p \leq 0,01$ или $p < 0,05$. Взаимосвязь двух признаков рассчитывали методом корреляционного анализа по Пирсону (r), связь (ассоциацию) двух качественных признаков оценивали по методу Кендалла (t), качественный и количественный признаки - по методу Спирмена (r). По показателям корреляции или ассоциации оценивали прямую или обратную силу взаимосвязи: до 0,25 - слабая, от 0,25 до 0,75 - умеренная, 0,75 и больше - сильная. Для выявления факторов риска рассчитывались отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и показатель атрибутивного риска (АР) возникновения ВДНТ у детей, регрессию определенных факторов риска рассчитывали посредством «Feature Selection and Variable Filtering» модуля интеллектуального анализа данных (Datamining). С помощью уравнения Харди-Вайнберга описывали соответствие распределения частот генотипов в ис-

следуемой выборке закономерности, в соответствии с которой частоты генотипов приходят в равновесное состояние за 1 поколение для 1 локуса или без симптомов для более, чем 1 локуса.

Результаты и их обсуждение. За 14-летний период у детей, рожденных живыми, зарегистрировано 515 случаев ВПР ЦНС (14,4 на 10000 новорожденных). Spina bifida aperta выявлена у 175 новорожденных (4,9 на 10000 новорожденных; 33,8% всех врожденных пороков развития ЦНС). С 2000 г. до 2013 г. частота рождения детей ВПР ЦНС снизилась (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,27–3,06), а частота рождения детей с ВДНТ не изменилась (ОШ 1,82; 95% ДИ 0,65–5,10). В 34,4% случаев ВДНТ выявлен антенатально при ультразвуковом исследовании плода, в остальных случаях диагноз установлен после рождения ребенка. Наблюдались следующие формы ВДНТ: рахишизис – 29,7%; менингомиелорадикулоцеле – 37,5%; менингоградикулоцеле – 25%; миелоцистоцеле – 3,12%; менингоцеле – 4,7%. По локализации преобладали расщелины позвоночника пояснично-крестцовой области (78%). За период исследования выявлено увеличение удельного веса тяжелых форм ВДНТ (рахишизис, комбинированные формы и энцефалоцеле) и уменьшение удельного веса легких оболочечных и корешковых форм (менингоцеле и менингоградикулоцеле). Показатель летальности детей с ВПР ЦНС по годам колебался в пределах от 2,17% до 13,04% и находился в прямой корреляции с увеличением числа тяжелых форм пороков, таких как энцефалоцеле и рахишизис.

По распределению частот рождения детей со spina bifida aperta в Одесской области выделены три территориальных домена. В первом территориальном домене зарегистрирована высокая частота рождения детей с ВДНТ: 37–45 на 10 000 новорожденных в г. Одессе и близ лежащих к городу районах, а также 3 других крупных городах юга области (г. Белгород-Днестровский, г. Ильичевск, г. Южный). Эти города и районы области характеризуются развитой промышленностью и значительным загрязнением окружающей среды, прежде всего, воздуха и прибрежных вод Черного моря. Во втором территориальном домене выявлены средние показатели частоты ВДНТ (19 на 10 000 новорожденных). В этот территориальный домен вошли аграрные районы Придунавья и Бессарабии, которые характеризуются низким качеством питьевой воды и значительной пестицидной нагрузкой. В остальных районах Одесской области зарегистрированы спорадические случаи ВДНТ. В этих сельских районах отсутствуют крупные промышленные предприятия, слабо развит агропромышленный комплекс и экологически чистая питьевая вода.

Оценивались факторы риска развития ВДНТ, выбранные эмпирически с учетом данных анализа литературы. В результате статистической обработки выявлен ряд прогностически значимых факторов риска формирования ВДНТ у детей (таблица 1).

Сравнение результатов исследования уровня фолиевой кислоты и гомоцистеина в венозной крови с помощью расчета критерия Стьюдента выявило, что у матерей IB группы по сравнению с матерями IB группы понижен уровень фолиевой кислоты ($t=-2,16$, $p<0,01$) и повышен уровень гомоцистеина ($t=-4,95$, $p<0,001$). Выявлена сильная обратная корреляционная связь между этими показателями ($r=-0,71$; $p<0,01$). Данные представлены в таблице 2.

Выявленные у матерей IB группы изменения биохимических маркеров нарушения фолатного обмена коррелировали с изменениями генотипов по полиморфизму гена MTHFR C677T и A1298C (таблица 3).

Распределение генотипов по полиморфизму C677T гена MTHFR у детей IA группы со spina bifida aperta: ожидаемая гетерозиготность составила для данного массива 28,8 при наблюдаемой – 40,0, а распределение в целом не отвечало уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=9,07$ $p<0,01$). При этом частота мажорного аллеля C / C составила 0,60, а мутантного – 0,40. Распределение частот генотипов у матерей (IB группа) и детей с spina bifida aperta (IA группа) практически не отличалось ($\chi^2=2,09$ $p>0,05$). При этом частота мажорного C / C аллеля составила 0,61, а мутантного – 0,39. При оценке распределения соответствующих генотипов в контрольной группе установлено, что как у матерей (IB группа) так и у их здоровых детей (IIA группа), он был равновесным и отвечал уравнению Харди-Вайнберга (соответственно $\chi^2=0,7$; $p<0,05$ и $\chi^2=3,67$; $p>0,05$). При этом значение ожидаемой гетерозиготности составило, соответственно, 8,89 и 15,56 (частота мажорного аллеля составила у матерей 0,89, а у детей – 0,78, частота мутантного – соответственно 0,39 и 0,22).

Распределение генотипов детей с spina bifida aperta (IA группа) по полиморфизму A1298C отвечало уравнению Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,13$; $p<0,05$), при частоте мажорного аллеля 0,93. Распределение генотипов матерей детей с spina bifida aperta (IB группа) было неравновесным ($\chi^2=4,33$; $p<0,05$), что соответствует частоте мажорного аллеля 0,64 при ожидаемой гетерозиготности 27,59. Установлено неравномерное распределение частоты генотипов по функциональному полиморфизму A1298C гена MTHFR в II группе: у матерей расчетный критерий составил $\chi^2=5,0$ при критическом уровне 3,8, а у их детей – $\chi^2=15,18$ ($p<0,05$), а частота мажорного аллеля A составила соответственно 0,82 и 0,87 при ожидаемом количестве гетерозигот в выборке 14,69 и 11,28.

Установлена корреляционная связь между уровнем гомоцистеина и полиморфизмами гена MTHFR. В IB группе отмечается достоверная ассоциация между гетерозиготным состоянием по аллелю C677T гена MTHFR и высоким уровнем гомоцистеина ($t=-0,67$; $p<0,01$). При этом изолированное генотипирование по одному из полиморфизмов с целью прогнозирования развития ВДНТ у плода недостаточно обоснованно,

Таблица 1. Факторы риска развития врожденных дефектов нервной трубки у плода

Факторы риска	Основная группа (n=175)		Контрольная группа (n=60)		ОШ	ДИ (95%)	χ^2	p
	n	%	n	%				
Отягощенный семейный анамнез по ВПР (сердце, пищеварительный тракт, волчья пасть)	30	17,1	3	5	3,9	1,1- 13,3	4,5	0,03
ВПР у других детей в этой семье	23	13,1	2	3,3	4,36	1,0- 19,2	3,6	0,05
Отягощенный семейный анамнез по инсульту, инфаркту, варикозной болезни, тромбозам, тромбозам сосудов	71	40,6	11	18,3	3,04	1,4-6,2	8,8	0,004
Отягощенный семейный анамнез по онкологической патологии пищеварительного тракта, дыхательной и/или репродуктивной системы	59	33,7	9	15	2,9	1,3-6,2	6,7	0,01
Возраст матери больше 35 лет	57	32,5	11	18,3	2,1	1,0-4,4	3,7	0,05
Ожирение у матери (ИМТ \geq 30)	38	21,7	7	11,6	2,1	0,8- 4,9	2,3	0,12
Сахарный диабет 2 типа у матери	29	16,5	4	6,6	2,7	0,9-8,2	2,8	0,09
Варикозная болезнь у матери	21	12	5	8,3	2,7	0,5-4,1	0,3	0,58
Отсутствие профилактического приема фолиевой кислоты	123	70,2	25	41,6	1,1	1,8- 6,0	14,5	0,0008
Активное курение матери	11	6,2	2	3,3	3,3	0,4-9,0	0,3	0,59
Экспозиция вторичного табачного дыма (пассивное курение)	96	54,8	22	36,6	1,9	1,1-3,8	5,2	0,02
Употребление матерью больше, чем 1 чашки кофе в день	34	19,4	7	11,6	2,09	0,7-4,3	1,4	0,24
Лихорадка / прием горячих ванн в I триместре беременности	49	28	6	10	1,8	1,4- 8,6	7,1	0,008
Проживание в помещении с печным отоплением углем	31	17,7	6	10	1,9	0,7-5,5	1,5	0,2
Использование колодезной воды при приготовлении еды	94	53,7	18	30	2,7	1,4-5,0	9,1	0,003
Работа матери на вредном производстве	26	14,8	3	>5	3,3	0,9- 11,3	3,2	0,07
Отягощенный акушерский анамнез	81	46,2	12	20	3,4	1,7- 6,9	11,8	0,001

Таблица 2. Уровень фолиевой кислоты и гомоцистеина в венозной крови у детей и их матерей

Группа	Фолиевая кислота (нг/мл)	Гомоцистеин (мкмоль/л)
IA (n=59)	8,2±0,6	7,2±0,4
IB (n=59)	6,8±0,6	11,3±0,4
IIA (n=45)	9,3±0,5	6,6±0,4
IIB (n=45)	8,7±0,7	7,7±0,5

Таблица 3. Генотипы детей и матерей в группах исследования по полиморфизмам гена MTHFR

Группы		Полиморфизм гена MTHFR C677T			Полиморфизм гена MTHFR A1298C		
		Генотип C/C	Генотип C/T	Генотип T/T	Генотип A/A	Генотип A/C	Генотип C/C
I (n=123)	IA	17	38	4	21	34	4
	IB	16	44	4	24	36	4
II (n=90)	IIA	35	10	0	35	10	0
	IIB	25	20	0	40	5	0

что, вероятно, объясняется малыми размерами выборки (ОШ 7,25; 95% ДИ 0,09-610,34). При наличии обоих мутантных аллелей даже в гетерозиготном состоянии прогностическая точность генотипирования увеличивается – риск формирования ВДНТ у детей таких женщин увеличивается на порядок (ОШ 10,8; 95% ДИ 7,1-16,5). Это позволяет рассматривать генотипирование по функциональным полиморфизмам C677T и A1298C гена MTHFR как ценный диагностический инструмент, который дает возможность прогнозировать риск возникновения различных форм спинальных дизрафий и корректировать тактику профилактики фолиевой кислотой.

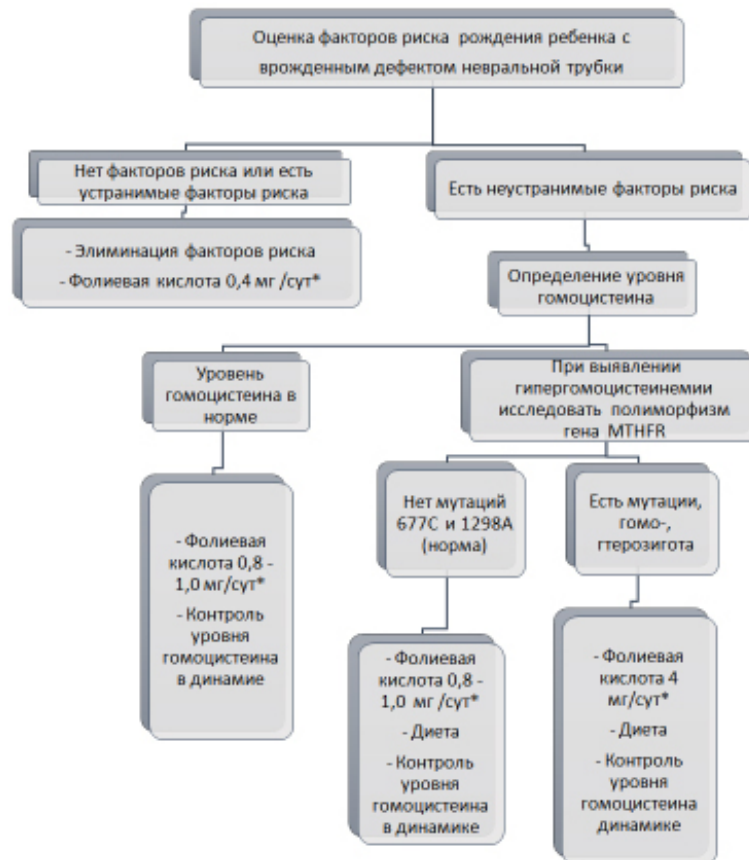
Спинальные дизрафии являются распространенной патологией в Украине и встречаются значительно чаще, чем в других экономически развитых странах Европы и мира. Наряду с продолжением государственных программ первичной профилактики *spina bifida* (популяризация здорового питания, фортификация продуктов питания и прием женщинами фертильного возраста фолиевой кислоты в дозе 0,4 мг в сутки), одним из путей повышения эффективности профилактики ВДНТ является оценка индивидуального риска будущих матерей для выявления среди них женщин с высоким риском, что требует повышения профилактической дозы фолиевой кислоты. В эту группу риска могут входить женщины с генетически детерминированными нарушениями фолатного обмена, или наличием экзогенных факторов риска.

В ходе исследования выявлена неравномерность распределения частоты рождения детей с данной патологией в Одесской области (Украина) и установлена прямая связь частоты ВДНТ у детей с проживанием матерей на территориях с развитой промышленностью, а также в меньшей степени – в сельских районах с недостаточным качеством питьевой воды, что подтверждает данные литературы о влиянии состояния окружающей среды на риск формирования ВДНТ [6,10].

Анализ факторов риска также подтвердил, что на формирование ВДНТ влияют факторы окружающей среды, особенности питания женщины, ее заболевания / прием медикаментов в связи с этими заболеваниями, генетические нарушения фолатного обмена. Все выявленные нами факторы риска формирования ВДНТ у плода можно разделить на 2 большие группы: 1) те, что можно элиминировать при планировании беременности; 2) те, что нельзя элиминировать при планировании беременности, в том числе, наследственные.

Прогностически значимые факторы риска, такие как отсутствие прекоцепционной профилактики ВДНТ фолиевой кислотой (АР 0,4), экспозиция вторичного табачного дыма (АР 0,33), лихорадка/прием горячих ванн в I триместре беременности (АР 0,64), использование колодезной воды для приготовления пищи (АР 0,44) могут быть элиминированы. При выявлении у женщины этих факторов риска формирования ВДНТ у плода необходимо провести ее консультирование, которое должно мотивировать женщину принимать с целью профилактики фолиевую кислоту / поливитамины, содержащие фолиевую кислоту, рационально питаться, использовать качественную питьевую воду для приготовления пищи, элиминировать влияния вторичного табачного дыма.

Прогностически значимые факторы риска - отягощенный семейный анамнез по инсульту, инфаркту, тромбозам, ВПР, злокачественным новообразованиям (АР 0,54–0,7), отягощенный акушерский анамнез (АР 0,56), заболевания матери (например, варикозная болезнь), наличие ВПР у других детей в этой семье (АР 0,74), нельзя элиминировать до наступления следующей беременности. Целым рядом исследований доказано, что возникновение и развитие данной патологии связано с мутациями гена MTHFR, поэтому данные факторы риска следует рассматривать, как предикторы наследственной предрасположенности



примечание: * - прием фолиевой кислоты рекомендуется за 3 мес до планируемой беременности и в ее I триместре

Рис. Алгоритм определения индивидуального риска женщины по рождению ребенка со Spina bifida и дифференцированного подхода к профилактическому назначению фолиевой кислоты

к развитию ВДНТ у детей [6,7,9]. Выявление одного из этих факторов риска является поводом для медико-генетического консультирования и дополнительного обследования женщин, цель которого – выявление гипергомоцистеинемии и генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена путем изучения функциональных полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНFR.

Исходя из изложенного выше, предлагаем алгоритм оценки индивидуального риска женщин репродуктивного возраста по развитию ВДНТ у их детей и дифференцированного назначения фолиевой кислоты для первичной профилактики данной патологии. Алгоритм предусматривает оценку и выявление факторов риска развития ВДНТ у детей на этапе первичной медицинской помощи. Всех женщин репродуктивного возраста необходимо консультировать по вопросам профилактики ВДНТ у плода и всем им следует рекомендовать принимать фолиевую кислоту в стандартной дозе, рационально питаться и элиминировать имеющиеся факторы риска, обусловленные стилем жизни. Если у женщины выявлены факторы генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена или средовые факторы риска, которые невозможно элиминировать, то ей рекомендуется дополнительное обследование, которое

включает определение уровня гомоцистеина, а при наличии ГТЦ и полиморфизмов гена МТНFR.

Всем женщинам рекомендуется употреблять в пищу продукты, богатые фолатами, однако фолиевая кислота/поливитамины, содержащие фолиевую кислоту необходимы для достижения в крови уровня фолиевой кислоты, достаточного для профилактики ВДНТ у плода (доказательность рекомендаций – III, настоятельность рекомендаций – А). В научной литературе и профилактических рекомендациях разных стран широко обсуждается вопрос выбора профилактической дозы фолиевой кислоты. Поскольку более, чем 50% случаев беременности наступает незапланированно, в большинстве стран женщинам фертильного возраста рекомендуют ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе 0,4–0,8 мг (доказательность рекомендаций – II-2, настоятельность рекомендаций – А). Женщинам, которые планируют беременность (при отсутствии в анамнезе беременность плодом с ВДНТ) рекомендуется прием фолиевой кислоты или поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, в дозе 0,4 – 0,8 мг ежедневно, начиная за 3 месяца до зачатия и в течение первого триместра беременности (доказательность рекомендаций – II-2, настоятельность рекомендаций – А) [3,5,11].

Установлено, что прием фолиевой кислоты в стандартной дозе не позволяет достичь защитных уровней фолиевой кислоты в организме и случаях генетической детерминированности нарушения фолатного цикла или при сочетании генетических и экзогенных неблагоприятных факторов [8,9]. Поэтому женщинам, которые имели беременность плодом или ребенка с любой формой ВДНТ, имеют ожирение, или сахарный диабет, принимаю медикаменты – антагонисты фолиевой кислоты, или принадлежат к этнической группе высокого степени риска (например, сикхи) рекомендуется использование фолиевой кислоты в дозе 4-5 мг в сутки на прекоцепционном этапе и в первом триместре беременности, а так же диета с пониженным содержанием метионина; с 12 недель после оплодотворения в течение беременности и в послеродовом периоде (4-6 недели или весь период грудного вскармливания) рекомендуется употреблять поливитамины с фолиевой кислотой в дозе 0,4-1,0 мг в сутки (доказательность рекомендаций – П-2, настоятельность рекомендаций – А) [2,5,11]. Вопрос о назначении более высоких доз фолиевой кислоты также обсуждается, если женщины имеют сиблингов или близких кровных родственников с данной патологией. В таких случаях рекомендуется принимать фолиевую кислоту в дозе 0,8 – 1,0 мг в сутки (доказательность рекомендаций – П-2, настоятельность рекомендаций – А). Выявление мутаций гена МТНFR также является показанием для приема более высоких доз фолиевой кислоты при планировании беременности, однако дозы не уточняются [8,11].

В случае обнаружения ГГЦ, не обусловленной генетическими мутациями, доза фолиевой кислоты и сроки ее профилактического приема не изменяются, но при этом рекомендована диета с ограниченным содержанием метионина и контроль уровня гомоцистеина в крови [12].

Учитывая все выше сказанное, предлагаем алгоритм определения индивидуального риска женщины репродуктивного возраста по рождению ребенка с ВДНТ и дифференцированного подхода к профилактическому назначению фолиевой кислоты, который позволит повысить эффективность профилактики спинальных дизрафий у детей (рис.).

Заключение. Для повышения эффективности профилактики формирования ВДНТ у детей целесообразно дифференцированно подходить к выбору дозы фолиевой кислоты у женщин. Необходимо всем женщинам репродуктивного возраста рекомендовать здоровое питание с достаточным содержанием фолатов и прием фолиевой кислоты ежедневно в дозе 0,4 мг. При этом при планировании беременности необходимо оценивать индивидуальный риск каждой женщины по развитию у ее плода спинальной дизрафии. Для определения индивидуального риска необходимо выявлять экзогенные факторы риска по наличию генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена и неустранимые факторы риска. Выявление биохимических и молекулярно-генетиче-

ских маркеров нарушения фолатного обмена позволит индивидуально подбирать оптимальную профилактическую дозу фолиевой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пороки развития. ВОЗ: Информационный бюллетень N370, 2015 г.
2. Ansari R., Mahta A., Mallack E., Luo J.J. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review // J Clin Neurol. 2014; 10(4): 281–288.
3. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folic acid supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 12: Art. No.: CD007950.
4. European Surveillance of Congenital Anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. data uploaded 23/01/2018.
5. Global Birth Prevalence of Spina Bifida by Folic Acid Fortification Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Public Health (AJPH) 2016; 106(1A): e24-e34.
6. Greene N.D.E., Copp A.J. Neural Tube Defects // Annu Rev Neurosci. 2014; 37: 221–242.
7. Hickey S.E. et al. Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing // ACMG Practice Guidelines 2013; 15(2): 153-156.
8. Kennedy D., Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. // Canadian Family Physician. 2012; 58(4): 394–397.
9. Liew S.C., Das-Gupta E. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases // European Journal of Medical Genetics 2015; 5: 1–10.
10. Nieuwenhuijsen M.J., Dadvand P., Grellier J. et al. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. // Environmental Health 2013; 12: 6.
11. Pre-conception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. SOGC clinical practice guideline. 2015; 324: 1-16.
12. Riddell L.J., Chisholm A., Williams S., Mann J. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. Am J Clin Nutr 2000; 71:1448–54.
13. Spina bifida: Data and Statistics. <https://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/data.html>
14. WHO: Integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC). Prevention of neural tube defects.

SUMMARY

THE DIFFERENTIATED APPROACH TO PREVENTION OF NEURAL TUBE DEFECTS IN CHILDREN

Kotova N., Maichuk V., Fedorenko O.

Odessa National Medical University, Ukraine

Neural tube defects occupy second place in frequency after the defects of the cardiovascular system. The folic acid metabolism violation and hyperhomocysteinemia in

women are proved to be the leading risk factors for the NTD of the fetus. Polymorphism of the 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) is a genetic determinant of folate metabolism violation. Admission of folic acid in a standard dose of 0.4 mg and / or the use of fortified foods does not allow reaching the protective level of folic acid if there is a mutation of the MTHFR gene or when several risk factors combine, which requires a higher dose of folic acid.

The aim of the study is to develop an algorithm for the identification of women of reproductive age with the risk of having a child with NTD and to apply differentiated approach to the choice of a preventive dose of folic acid.

A retrospective analysis of NTD cases in the Odessa region (Ukraine) for 2000-2013 was carried out. The frequency of the birth of children with CNS defects and NTD, risk factors of NTD in children were studied. Mothers and their children with NTD were evaluated for the level of folic acid, homocysteine and the presence of C677T and A1298C MTHFR polymorphisms.

The incidence of spina bifida aperta is 4.9 per 10,000 newborns. Two groups of significant risk factors for the NTD in children were identified: 1) risk factors that can be eliminated - the absence of preconceptional pre-

vention of NTD with folic acid (AR 0.4), second-hand tobacco smoking (AR 0.33), fever/hot baths in the first trimester of pregnancy (AR 0.64), use of well water for cooking (AP 0.44); 2) risk factors that can not be eliminated, and which indicate a genetic risk of NTD - a family history of a stroke, heart attack, thrombosis, congenital malformations, malignant tumors (AR 0.54-0.7), an obstetrical history of miscarriage (AR 0.56), mother's diseases (varicose disease, obesity), NTD in other children in this family (AR 0.74). The mothers of children with NTD showed a decreased level of folic acid and an increased level of homocysteine in addition to the correlation of hyperhomocysteinemia with the mutations of the MTHFR gene.

The algorithm for assessing the individual risk of having a child with NTD includes the evaluation of risk factors. If a genetic factor of folate metabolism violation or environmental risk factors that can not be eliminated are found, we recommend an additional examination. It includes determining the level of homocysteine and the MTHFR polymorphisms (in the case of hyperhomocysteinemia), which will identify the required dose of folic acid.

Keywords: spina bifida, risk factors, prevention.

РЕЗЮМЕ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ У ДЕТЕЙ

Котова Н.В., Майчук В.О., Федоренко О.В.

Одесский национальный медицинский университет, Украина

Врожденные дефекты нервной трубки (ВДНТ) занимают второе место по частоте после пороков сердечно-сосудистой системы. Доказано, что нарушение у женщин фолатного обмена и гипергомоцистеинемия, как его следствие, являются ведущими факторами риска формирования ВДНТ плода. Полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) является генетической детерминантой нарушения фолатного обмена. Прием фолиевой кислоты в стандартной дозе 0,4 мг и/или использование обогащенных продуктов питания не позволяет достичь защитного уровня фолиевой кислоты в организме женщины при наличии мутации гена МТНФР или при сочетании нескольких факторов риска, что требует назначения более высокой дозы фолиевой кислоты.

Целью исследования явилась разработка алгоритма выявления женщин репродуктивного возраста с риском рождения ребенка с врожденными дефектами нервной трубки и, в случае выявления, определение профилактической дозы фолиевой кислоты.

Проведен ретроспективный анализ случаев ВДНТ в Одесской области (Украина) за 2000–2013 гг. Из-

учалась частота рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) ЦНС и ВДНТ, факторы риска формирования ВДНТ у детей. У матерей и их детей с ВДНТ определяли уровень фолиевой кислоты, гомотцистеина и наличие полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНФР.

Частота spina bifida aperta - 4,9 на 10000 новорожденных. Выявлено 2 группы прогностически значимых факторов риска формирования ВДНТ у детей: 1) факторы риска, которые можно элиминировать – отсутствие прекоцепционной профилактики ВДНТ фолиевой кислотой (АР 0,4), экспозиция вторичного табачного дыма (АР 0,33), лихорадка/прием горячих ванн в I триместре беременности (АР 0,64), использование колодезной воды для приготовления пищи (АР 0,44); 2) факторы риска, которые нельзя элиминировать и указывающие на генетический риск ВДНТ – отягощенный семейный анамнез по инсульту, инфаркту, тромбозам, ВПР, злокачественным новообразованиям (АР 0,54–0,7), отягощенный акушерский анамнез (АР 0,56), заболевания матери (варикозная болезнь), наличие ВПР у других детей в этой семье (АР 0,74). У матерей детей с ВДНТ выявлено сниже-

ние уровня фолиевой кислоты, повышение уровня гомоцистеина и корреляция гипергомоцистеинемии с мутациями гена MTHFR.

Анализ результатов проведенного исследования позволяет заключить, что алгоритм оценки индивидуального риска женщин по развитию ВДНТ у их детей предусматривает оценку факторов риска. При выявлении фактора генетической предрасположенности к нарушению фолатного обмена или средовых факторов риска, не поддающихся элиминации, рекомендуется дополнительное обследование, которое включает определение уровня гомоцистеина, а при наличии гипергомоцистеинемии – полиморфизмов гена MTHFR, что позволит определить необходимую дозу фолиевой кислоты.

რეზიუმე

ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების პროფილაქტიკისადმი დიფერენციული მიდგომა

ბ. კოტოვა, ვ. მაიჩუკი, ო. ფედორენკო

ოდესის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტები განვითარების სისწორით მეორე ადგილზეა გულის სისხლძარღვთა სისტემის მანკის შემდეგ. დადგენილია, რომ ფოლატური ცვლის დარღვევა და ჰიპერგომოციტემია, როგორც მისი შედეგი, ქალებში წარმოადგენს ნაყოფის ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების (ნმთდ) განვითარების წამყვან რისკ-ფაქტორს. აქედან გამომდინარე, კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ისეთი ალგორითმის შემუშავება, რომლის მეშვეობით შესაძლებელი იქნება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების რისკის გამოვლენა და, გამოვლენის შემთხვევაში კი, ფოლიის მჟავას (ფოლატის) სათანადო პროფილაქტიკური დოზის შერჩევა.

ჩატარდა ნმთდ-ით დაბადებული ბავშვთა შემთხვევების რეტროსპექტული ანალიზი 2000-2013 წწ. ოდესის ოლქში. შესწავლილია ცენტრალური ნერვული სისტემის თანდაყოლილი მანკით და ნმთდ-ით ბავშვთა დაბადების სის-

შირე და ამ პათოლოგიების განვითარების რისკ-ფაქტორები. დედებში და მათ შვილებში ხდებოდა ფოლატის, ჰომოციტინის მაჩვენებლების შესწავლა MTHFR გენის C677T და A1298C პოლიმორფიზმების ფონზე.

ჩატარებულმა კვლევამ გამოავლინა 10000 ახალშობილიდან 4,9 შემთხვევაში spina bifida aperta-ს სისშირე, აგრეთვე, პროგნოზულად მნიშვნელოვანი ნმთდ-ს რისკის ფაქტორების ორი ჯგუფი: 1) რისკის ფაქტორები, რომელთა ელიმინირება არის შესაძლებელი - ნმთდ-ს პრეკონცეფციური პროფილაქტიკის შესაძლებლობა ფოლიის მჟავის საშუალებით (AP 0,4), თამბაქოს პასიური ზემოქმედების ექსპოზიცია (AP 0,33), ციება და ცხელი აბაზანების მიღება ორსულობის I ტრიმესტრში (AP 0,64), ჭის წყლის გამოყენება საჭმლის მომზადებაში (AP 0,44); 2) რისკ-ფაქტორები, რომელთა ელიმინაცია შეუძლებელია და რომლებიც მიუთითებენ ნმთდ-ს გენეტიკურ რისკებზე - მძიმე მემკვიდრეობითი ანამნეზი - ინსულტი, ინფარქტი, თრომბოზები, თანდაყოლილი მანკების განვითარება, ავთვისებიანი წარმონაქმნები (AP 0,54-0,7), მძიმე სამეანო ანამნეზი (AP 0,56), დედის დაავადებები (ვარიკოზული), ამ ოჯახის სხვა ბავშვებში თანდაყოლილი მანკების განვითარებით (AP 0,74).

ნმთდ-ით ბავშვების დედებში კვლევის შედეგად აღმოჩნდა ფოლიის მჟავას დონის დაქვეითება, ხოლო ჰომოციტინის დონის მატება და ჰიპერჰომოციტინემიის კორელაცია MTHFR გენის მუტაციებთან.

ჩატარებული კვლევის შედეგად ავტორების მიერ გამოტანილია დასკვნა იმის შესახებ, რომ ქალებში ნევრალური მილის თანდაყოლილი დეფექტების რისკის შეფასების შემოთავაზებული ალგორითმი ითვალისწინებს რისკ-ფაქტორების შეფასებას. ფოლატური ცვლის დარღვევის გენეტიკური მიდრეკილების ფაქტორის ან გარემოს რისკ-ფაქტორების, რომლებიც არ ექვემდებარება ელიმინაციას, გამოვლენის შემთხვევაში, რეკომენდებულია დამატებითი გამოკვლევა, რომელიც მოიცავს ჰომოციტინის დონის განსაზღვრას, ან ჰომოციტინემიის შემთხვევაში - MTHFR გენის პოლიმორფიზმების გამოვლენას, რაც ფოლიის მჟავას სათანადო დოზის შერჩევის საშუალებას იძლევა.

A STUDY OF ADAPTIVE REACTIONS OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PSYCHOEMOTIONAL STRESS CONDITIONS

Chernobay L., Vasylieva O., Isaeva I., Derevianchenko N., Oliynyk A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

It is known that at present time the mechanisms of adaptation to stress influences are mainly related to a narrow circle of experimental conditions, which limits the interpretation of the results and their clinical extrapolation [1,2]. Such thing is usually ignored: the complex nature of the action of circumstantial factors: the social factors that create the nervous-psychic tension (stress), which at present time has acquired a chronic condition and also evolutionarily unusual influences of technogenic origin [3-5].

A promising way of studying the functional state of an organism is the assessment of its integrity, unity and coherence of regulatory mechanisms [6,7]. Physiological basis of an organism unity is an intersystem integration, which causes successful adaptation to the psycho-emotional stress that appears in the conditions of studying in higher educational institutions [8,9].

Previous studies of psychoemotional stress effect on medical students in a state of rest have shown a dynamic and multifactorial nature of adaptation to the training load [10]. But for the purpose of more immersed determination of adaptation patterns that are hidden in a state of rest, this study used a physical load to failure (determination of physical endurance).

Material and methods. The subjects of the study were female students of the main group of I-III courses. The research was conducted during the educational process, which simulated the psycho-emotional load of a dynamic nature.

The female students who were enrolled to the 1st year of the medical university made up a control group. The experimental groups included female students of I, II and III courses, whose medical examination was conducted at the end of the school year. The study of the peculiarities of intersystem integration of the cardiorespiratory system of the organism and the integrative activity of the brain was performed during the examination according to the defined scheme. In order to do it, an individual map of the survey was developed that reflected the parameters of the investigated and registered functions, as well as anthropometric data in the initial state and after physical activity.

Physical load was created during work on a bicycle ergometer to failure. The study used a bicycle ergometer ERG-3, constant strength of 200 watts with a rotational pedals speed of 60 Hz.

The hemodynamic indices of students have been studied - pulse rate palpation; arterial pressure (systolic, diastolic, pulse, average) according to N.S. Korotkov's method. In order to study the condition of the respiratory system, respiratory rates, respiratory function tests of Stange's (breath holding at inhalation) and Genci's (breath holding at exhalation) were determined.

For the analysis of intersystem relationships between the cardiovascular and respiratory systems, the "index of the combination" (IC), as the ratio of the heart rate (HR) to the breathing rate (BR), was calculated. Calculation was done in the final state right after the end of physical activity.

The state of intellectual ability and sustainability of attention in the terms of correctional test was studied. Its indicators were the total percentage of completed work, the number of errors for 2 minutes of the test, as well as for each minute. 217 Kharkiv National Medical University students participated in the survey. The survey was conducted at the beginning of the classes (control group), and then at the end of the 1st, 2nd and 3rd year (main group).

Results and their discussion. The research was carried out within the scientific comprehensive research work of physiology department of Kharkiv National Medical University "Peculiarities of integrative and autonomic functions in process of adaptation to intellectual, emotional and physical loads" (№ of registration 0115U000239, execution period 2015-2017).

The study of integrative brain functions indicators in a state of rest, conducted before the beginning of classes on the 1st course, showed that the entire contingent of the examined students in the total volume performed in 2 minutes of intellectual work, according to the correctional test, can be divided into three groups. I group - poor performance, the volume of performed work did not exceed 30% (26,48±1,7%). II group - average working capacity, the volume of performed work exceeded 30% (33,4±2,36%) and III group - high efficiency, the volume of performed work exceeded 40% (43,5±3,77%).

In order to identify the patterns of adaptation to the training load, hidden in a state of rest, physical load to failure was implied.

The study of physical endurance during the time of work on a bicycle ergometer before the beginning of studies in high educational institution showed that the most enduring are the female students of I group (167.5 st). In II and III groups there was a decrease of this indicator by 23.2% and 44.5% respectively in comparison with I group. At the end of the 1st year, physical endurance increases in comparison with the final level in all three groups: 15.3% - I group and in II and III groups - by 52.5% and 84.3% respectively.

It is set that by the end of the 2nd year among I and II groups there is a reverse redistribution of physical endurance: in I group, the time of work on bicycle ergometer increases by 34%, and in II group only by 13%. Stable high endurance is shown by the female students of III

group - 215 st., which is 95.5% higher than before the beginning of classes.

By the end of the 3rd year the female students with low intellectual ability (I group) showed again the smallest result among the groups and reduced it by 22% compared with the initial level. Working capacity in II group has been recovered to the initial level, and in III group has been increased by 83.9%. The most enduring are the female students of III group, the female students of I and II groups are observed fluctuations, I group is the least enduring.

From the cardiovascular and respiratory systems, in all groups of students before the beginning of studies in high educational institutions in response to physical activity, an adequate reaction and normative restoration of indicators in the process of rest was noted. The analysis of the reactions of the cardiorespiratory system before the beginning of studies showed that the increase in systolic blood pressure (BP) is noted in the female students of all three groups, but most of all - in I group 41% compared with 33% and 30% respectively in II and III groups. The lowest values of diastolic blood pressure were found in the female students of I and III groups: by 14.7% and 10.2% compared with the female students of II group. The reduction of diastolic blood pressure may be associated with a decrease in the overall peripheral vascular resistance and vasodilatation under conditions of physical activity. The proof of the latter is that the blood pressure pulse increases by an average of 2 - 2.5 times for students of all groups. This provides a compensatory increase in the linear and volume velocity of blood circulation. This change is most pronounced in the female students of extreme groups: 39% and 31% respectively. In the female students of II group, this indicator was increased by 20%.

It is proved that an increase in BR is proportional to the increase in HR in training dynamics. Thus, in the final state, the BR was increased by 39%, 68% and 37.0% in I, II and III groups respectively. At the end of the 1st year, the increase in BR was the lowest, at the end of the 2nd year - by 69%, 87% and 67% more than the final level respectively in the examined groups. At the end of the 3rd year, the BR in response to physical activity increases by 47% in I group, by 67% in II and 66% in III group. That is to say, at the end of the 2nd year this increase is the most pronounced.

It has been set that the corresponding reaction of the cardiorespiratory system to physical activity by studying years in all three groups varies in two variants. The first variant of the reaction is noted in the female students of the 1st group: they have a tendency of gradual decrease of the whole complex of the cardiorespiratory system functional indicators in response to physical activity. This tendency is the most pronounced at the end of the 1st year and the smallest at the end of the 3rd year.

The second variant of the reaction occurs in the female students of the II and III groups. The corresponding reaction in them is two-phase. At the end of the 1st year of studying, an increase in the corresponding response for all indicators compared with the state of rest on average

by 15-20% is noted, followed by a gradual decrease in the severity of all of the cardiorespiratory system indicators on the average by 17-20%.

The proportionality of changes in the functional parameters of the cardiorespiratory system in comparison with the state of rest by years of studying is improving. This is traced to all groups in the dynamics of the first two years of studying. IC is normal in the female students of II and III groups, and in I group it is 25% less than in a state of rest and deviates from the norm. At the end of the 3rd year of physical activity integrated effect isn't marked: IC in all groups decreases again by more than 20% of the normal level.

The study of intellectual ability to work against the background of physical activity in the dynamics of studying proved that the number of errors committed against the background of physical activity decreases, but this reaction arises in the dynamics of training at different times in groups: in I group - at the end of the 2nd year, and in II and III - at the end of the 1st year of studying. But the improvement tendency is continued in the studying dynamics in all groups.

Conclusions. Studying the complex of psychophysiological indices in the female students during the three years of studying in higher educational institution has shown that it is accompanied by the formation of chronic emotional stress, the degree of expressiveness of which at the same load depends on the individual characteristics of the students' psychophysiological status, as well as the level of physical activity. The use of physical activity as a provocative factor has made it possible to set that the formation of adaptation to educational stress is of a static nature. The initial period of studying in higher educational institution is accompanied by the activation of nonspecific adaptation mechanisms almost in all of the female students (1st stage).

Starting from the 2nd year, three variants of the adaptation development process were revealed: in the first part of the female students (40%) there is formation of an adequate adaptation to the studying load. This is shown up by an increase in intellectual and physical ability to work, rationalization of vegetative provision of both physical and intellectual work. An objective criterion for the formation of an adaptation optimum is the rapid formation of a stable infrastructure of intersystem connections, which reflects the increase in the organism integrity, and an increase in the strength of positive correlations between functional indicators of the organism (2nd stage).

In the second part of the female students (17%) the activation stage of nonspecific adaptation mechanisms immediately changes their exhaustion (3rd stage), which is accompanied by a decrease in intellectual and physical capacity, and the lack of their vegetative provision. These phenomena are manifested in the absence of a stable infrastructure of correlation relations that indicates to the superiority of disintegration phenomena in the organism, a lack of adaptive capacity.

In the third part of the female students (43%), the primary activation of nonspecific adaptation mechanisms (stage 1) in the second year of studying in higher educational institution passes into the stage of a specific adaptation formation (stage 2). However, the severity of changes in psychophysiological indicators has an excessive character. The expense of an excessive amount of organism resources makes the “price” of adaptation very high and naturally leads to the third stage - the exhaustion of adaptation possibilities.

The failure of adaptation in this category of students is accompanied by destabilization of vegetative reactions, decreased physical and intellectual capacity and general neurotization. Infrastructure of intersystem communications, which was formed at the 2nd stage of adaptation to the studying load, is destroyed. The total number of correlations and the number of negative connections grows.

Thus, the formation of adaptive optimum is found only in (40) % of the female students. The large part (60%) of the female students reveals either inherently lack of adaptive capacity or excessive adaptation. As insufficient so excessive adaptation naturally leads to psychological and vegetative violations with the subsequent occurrence of psychosomatic neurotic manifestations.

The prospects for further research, in our opinion, is the further study of the gender peculiarities of adaptive responses development to psychoemotional stress that develops in the conditions of studying in higher educational institutions. This will give an opportunity to identify the features of stability formation mechanisms, depending on the gender.

REFERENCES

1. Бабич А.М., Ковбан О.Л., Якимишин І.Д., Ковтун А.А. Здоровий спосіб життя, як основний компонент стану здоров'я населення // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2014. – Т. 16, № 3(5). – С. 240-245.
2. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. – М.: Медицина. – 1997. – 265 с.
3. Кошманюк М.В. Особенности формирования здорового способа жизни студентов в условиях высшего учебного заведения. Ужгород: Говерла // Научный вестник Ужгородского университета: Серия: Педагогика. Социальная работа. – Ужгород: Говерла, 2014. – Вып. 30. – С. 69–73.
4. Мартинів О. М. Аналіз стану готовності студентів до здорового способу життя як показника культури здоров'я збереження // Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Педагогіка. Соціальна робота / гол. ред. І.В. Козубовська. – Ужгород: Говерла, 2013. – Вып. 28. – С. 100–103.
5. Онищенко Н. П. Особливості застосування здоров'я збережувальної педагогіки у навчально-виховному процесі вищих навчальних закладів // Науковий вісник Ужгородського національного університету : Серія: Педагогіка. Соціальна робота / гол. ред. І. В. Козубовська. – Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2014. – Вып. 34. – С. 129–132.
6. Попова А.В., Шнейдер О.С. Здоровый образ жизни студентов : учеб. Пособие. – Хабаровск : Изд-во ДВГУПС. – 2012. – 88 с.
7. Федорович О.В., Сотник Ж.Г. Здоровий спосіб життя –

здорова нація // Психолого-педагогічні основи гуманізації навчально-виховного процесу в школі та ВНЗ. – 2013. – Вып. 1. – С. 231-238.

8. Marakushin D.I., Vasylieva O.V., Vashuk N.A., Khalil El-Mansouri. Adaptation of foreign medical students to the educational process in higher educational institutions of Ukraine // Current issues of science and education in conditions of globalization. Collection of Conference Papers of International Scientific-Practical Conference (12.06.2015, the United Kingdom, London). – u-conferences.org / Centre for Scientific and Practical Studies, 2015. – P. 19-21.

9. Shakirova O.O., Chernobay L.V., Maslova N.M. A study of intersystem relations in conditions of emotional stress in medical students // Abstracts of the IIIrd All-Ukrainian scientific conference in physiology with international participation «Physiology in medicine, pharmacy and pedagogy: current problems and contemporary achievements» (18.05.2016, Kharkiv, Ukraine). – 2016. – P. 56-57.

10. Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Karmazina I. Intersystem integration in terms of the educational process in the initial courses of higher medical school // Georgian Medical News 2016; №7-8 (256-257): 88-92.

SUMMARY

A STUDY OF ADAPTIVE REACTIONS OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PSYCHOEMOTIONAL STRESS CONDITIONS

Chernobay L., Vasylieva O., Isaeva I., Derevianchenko N., Oliynyk A.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The article presents modern data on the physiological mechanisms study of the stress resistance development, which occurs in medical students in the dynamics of studying in higher educational institution in junior courses (1-3 courses). The adaptive reactions of the cardiorespiratory system in conditions of psychoemotional load were studied.

Results showed that development of adaptation syndrome in those conditions greatly depends on speed of formation and intensity level of intersystem integration in cardiorespiratory system. That relation is revealed most of all on the background of physical activity (load on bicycle ergometer to the full). The variability of stages of adaptation development was found out.

In first group of students the first stage of adaptive syndrome is characterized by activation of non-specific adaptive mechanisms (1st year of studies), that is naturally replaced by second stage – specific adaptive reactions, when the intellectual work capacity increases on the background of rationalization of its autonomic supply.

In second group of students the second variant of adaptation development occurs – non-specific adaptive mechanisms (1st stage) on the 2nd year of study are changed by the stage of specific adaptation (2nd stage), that is accompanied by excessive psychophysiological indexes. On the 3rd year of study it leads to the depletion of adaptive capabilities (3rd stage).

In third group of students the stage of activation of non-specific adaptive mechanisms was rapidly changed by their depletion, that was accompanied by decrease of intersystem integration and intellectual workability. Therefore, the formation of adaptive optimum occurs only in 40% of students. The majority (60%) of students-young women show either the initially insufficient adaptive capabilities, or excessive adaptation. Both insufficient and excessive adaptation naturally leads to psychological and autonomic disorders followed by appearance of psychosomatic neurotic manifestations.

The prospects of future research from our point of view should lie in further investigation of gender peculiarities of adaptive reactions development up to psychoemotional stress that develops in conditions of studying in university. That will make an opportunity to reveal the features of mechanisms of resistance formation depending on gender.

Keywords: adaptive reactions, cardiorespiratory system, psychoemotional loads, medical students, intellectual performance.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОК

Чернобай Л.В., Васильева О.В., Исаева И.Н., Дервянченко Н.В., Олейник А.О.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В статье приведены современные данные об исследовании физиологических механизмов развития устойчивости к стрессу, который возникает у студентов-медиков в динамике обучения в ВУЗе на младших курсах (1-3 курс). Исследованы адаптивные реакции кардиореспираторной системы в условиях психоэмоциональных нагрузок.

Результаты показали, что развитие адаптационного синдрома в этих условиях зависит от скорости формирования и интенсивности уровня межсистемной интеграции в кардиореспираторной системе. Эти отношения проявляются более четко на фоне физической активности (полная нагрузка на велоэргометре). Обнаружена изменчивость этапов развития адаптации.

Формирование адаптивного оптимума происходило только у 40% студентов. Большинство (60%) студентов - молодых женщин показали либо изначально недостаточные адаптивные возможности, либо чрез-

мерную адаптацию. Как недостаточная, так и чрезмерная адаптация приводит к психологическим и вегетативным расстройствам, которые сопровождаются появлением психосоматических невротических проявлений.

Перспективы будущих исследований, с точки зрения авторов, должны заключаться в дальнейшем изучении гендерных особенностей развития адаптивных реакций к психоэмоциональному стрессу, который развивается во время учебы в университете.

რეზიუმე

კარდიორესპირაციული სისტემის ადაპტაციური რეაქციების კვლევა ფსიქოემოციური დატვირთვის პირობებში

ლ. ჩერნობაი, ო. ვასილიევა, ი. ისაევა,
ნ. დერვეიანჩენკო, ა. ოლეინიკი

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში მოყვანილია თანამედროვე მონაცემები სტუდენტ-მედიკოსებში სწავლების საწყის (1-3) კურსებზე სწავლის დინამიკაში განვითარებული სტრესისადმი მდგრადობის განმსაზღვრელი ფიზიოლოგიური მექანიზმების კვლევის შესახებ. შესწავლილია კარდიორესპირაციული სისტემის ადაპტაციური რეაქციები ფსიქოემოციური დატვირთვის პირობებში.

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ადაპტაციური სინდრომის განვითარება ასეთ პირობებში მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული კარდიორესპირაციულ სისტემაში სისტემათშორისი ინტეგრაციის ფორმირების სიჩქარესა და ინტენსივობის ხარისხზე. ეს დამოკიდებულება ყველაზე მეტად ვლინდება ფიზიკური აქტივობის ფონზე (სრული დატვირთვა ველოერგომეტრზე). დადგენილია ადაპტაციის განვითარების ეტაპების ცვალებადობა.

ადაპტაციური ოპტიმუმი განვითარდა მხოლოდ სტუდენტების 40%-ს. სტუდენტი-გოგონების უმეტესობა (60%) ავლენდა იმთავითვე არასაკმარის ადაპტაციურ შესაძლებლობებს, ან ჭარბ ადაპტაციას. როგორც არასაკმარისი, ასევე ჭარბი ადაპტაცია განაპირობებს ფსიქოლოგიური და ვეგეტატიური დარღვევების განვითარებას, თანხვედრილი ფსიქოსომატური ნევროზული გამოვლინებით.

მომავალი კვლევების პერსპექტივა, ავტორების აზრით, მდგომარეობს უნივერსიტეტში სწავლის პირობებში ფსიქოემოციური სტრესისადმი ადაპტაციური რეაქციების გენდერული თავისებურებების კვლევაში.

КОМПЛАЕНТНОСТЬ ВРАЧЕЙ ПРОТОКОЛАМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Утеулиев Е.С., Мухамеджанова Г.Е., Бапаева М.К., Сактапов А.К.,
Низтаева Э.Н., Жаксылык А.А., Атарбаева В.Ш.

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущей неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. «Тихий убийца», как ее окрестили кардиологи, ежегодно забирает миллионы жизней. Инфаркты и инсульты как следствие АГ являются причиной смертности около 70% населения в мире. Семеро больных из десяти умирают вследствие закупорки артерий сердца или мозга. Во всех случаях причиной смертности являются скачки давления [1].

В Казахстане, как и в большинстве стран мира, артериальная гипертензия - одно из распространенных заболеваний [2]. По данным Республиканского центра развития Министерства Здравоохранения Республики Казахстан (МЗ РК) в 2011 г. в Казахстане зарегистрировано 921 225 больных АГ [3].

Основная цель лечения больного АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Для ее достижения требуется не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и коррекция всех модифицируемых факторов риска, замедление темпа прогрессирования или уменьшение поражения органов мишеней, лечение сопутствующих заболеваний. Конечной целью лечения больных АГ является улучшение качества жизни, предотвращение развития осложнений и увеличение продолжительности жизни. Сложность лечения АГ состоит в многогранном механизме ее развития, исходя из этого, монотерапия эффективна лишь только в 40% случаев. Одним из путей улучшения ситуации является расширение показаний для использования комбинированной антигипертензивной терапии, при этом у большинства больных требуется изменение стратегии лечения. АГ является ведущим фактором риска развития ишемического инсульта с летальным исходом [13].

Основные антигипертензивные препараты (АГП) имеют доказательную базу (класс 1, уровень А). Выбор рациональных и возможных комбинаций АГП зависит от клинической ситуации. У большинства пациентов с АГ эффективного контроля артериального давления возможно достигнуть только при комбинированной терапии. Предпочтительно использование фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия является основой современной стратегии ведения пациентов, реально обеспечивающей возможность достижения целевых уровней АД [4,6].

Фиксированные комбинации необходимо широко использовать в лечении больных АГ, в том числе и трудноконтролируемой, поскольку обладают хорошей эффективностью и переносимостью, связанной с низкой дозировкой составляющих компонентов и простотой использования, способной улучшить долгосрочную приверженность пациентов к лечению [8].

Лечение АГ в западных странах является прерогативой врачей амбулаторного звена здравоохранения. Необходимость стационарного лечения пациентов с АГ обусловлена либо злокачественным течением заболевания, либо сложностью подбора антигипертензивных препаратов в амбулаторных условиях [5].

Среди причин неконтролируемой АГ следует выделить три основные их группы: причины, связанные с врачом, пациентом и организацией медицинской помощи.

Значимым фактором, влияющим на достижение целевого уровня АД, является низкая приверженность пациентов к лечению [9,14], что обусловлено низкой солидарной ответственностью со стороны пациентов [10,12].

Так, на примере кардиологического отделения многопрофильной городской клинической больницы г. Алматы частота госпитализированных больных АГ составила в 2012 г.- 320 из 1100 больных общего числа госпитализированных, в 2013 г. - 335 из 1100 пациентов общего числа госпитализированных, что составляет 1/3 больных АГ. Следовательно, изучение причин частоты госпитализации больных АГ в разрезе половозрастного состава является весьма актуальным.

С 2006 г. Министерством здравоохранения РК ежегодно пересматриваются и утверждаются протоколы диагностики и лечения артериальной гипертензии, тем не менее, наблюдаются случаи когда в практической деятельности врачи опираются не на данные доказательной медицины, а на собственный опыт и информацию, полученную на симпозиумах и лекциях, организованных фирмами-производителями лекарственных препаратов [7].

В частности, при изучении соответствия, проводимых врачами поликлиник, диагностики и лечения неинфекционных заболеваний национальным клиническим протоколам РК, наибольшее несоответствие выявлено при АГ - 36,1 % (частичное соответствие - 69,5%, полное соответствие - 30,5%), по лечебным мероприятиям несоответствие составило - 16,4% (частичное соответствие - 61,5%, полное соответствие - 38,5%) [3,11].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось изучение приверженности врачей протоколам диагностики и лечения артериальной гипертензии.

Материал и методы. Проведено исследование по изучению комплаентности врачей протоколам диагностики и лечения артериальной гипертензии в амбулаторных условиях.

Для изучения тактики врача по ведению и лечению больных АГ проведен опрос среди участковых врачей и кардиологов поликлиник Бостандыкского района г. Алматы. В анкетировании приняли участие 114 врачей поликлинического звена.

С целью определения приверженности к протоколам диагностики и лечения АГ в анкеты были включены следующие вопросы: как часто используются протоколы диагностики и лечения, как оценивается соответствие протоколов диагностики и лечения принципам доказательной медицины, повышают ли протоколы диагностики и лечения качество медицинской помощи, как осуществляется контроль использования протоколов диагностики и лечения.

Анкетирование участковых терапевтов проводилось в поликлиниках Бостандыкского района г. Алматы.

Опрос участковых терапевтов проводился анонимно, добровольно. Перед анкетированием было получено устное добровольное согласие для участия в исследовании.

Вопросы касались возраста, стажа работы, категории, ведения и лечения больных АГ согласно протоколам диагностики и лечения.

Проведено анкетирование 114 участковых терапевтов поликлиник г. Алматы, анализ 165 амбулаторных карт, директивной, нормативной, отчетной и текущей документации. Возраст врачей составил от 25 до 68 лет, средний возраст - 46,5 ± 1,2 года. Общий стаж работы колебался в пределах от 1 до 45 лет и, в среднем, составил 11,4 ± 1,2 года.

Расчет числа наблюдений, необходимых для получения достоверных относительных величин, был про-

изведен по формуле 1:

$$N = \frac{t^2 \cdot p \cdot q}{\Delta^2} \quad (1)$$

где N – требуемое число наблюдений;
t – критерий достоверности, равный 2 (при p = 95,0%);
p – показатель распространенности явления;
q = 100 - p;
Δ – доверительный интервал.

Для определения достоверности полученных показателей рассчитывалась средняя ошибка показателя по формуле 2:

$$m = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}} \quad (2)$$

где m – средняя ошибка показателя;
p – величина показателя;
q – величина, обратная показателю;
n – число наблюдений.

Статистическая и математическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS версия 22.0, Statistica версия 6.0 на персональном компьютере Aspire E 15 Intel Core i5 2,8 ГГц.

Результаты и их обсуждение. Результаты опроса показали, что врачи в 100% случаях владеют принципами протоколов диагностики и лечения АГ. Причем, 86,3% врачей регулярно применяют их в практической деятельности, а 13,7% - по мере необходимости, p < 0,05.

Врачи высшей категории (91,7%) отметили полное соответствие протоколов диагностики и лечения принципам доказательной медицины и широко используют их в практической деятельности. У врачей I и II категорий комплаентность составила 79,3% и 64,0%, соответственно. Низкая приверженность (55,6%) к применению протоколов диагностики и лечения АГ наблюдается у лиц без квалификационных категорий, т.е. у лиц с врачебным стажем до 5 лет. (таблица 1).

Таблица 1. Показатели применения протоколов диагностики и лечения врачами с учетом их категории

Врач/Категория	Применение протоколов	Не применение протоколов
36- без категории	20 (55,6%)	16 (44,4%)
25 - 2 категория	16 (64,0%)	9 (36%)
29 - 1 категория	23 (79,3%)	6 (20,7%)
24 - высшая категория	22 (91,7%)	2 (8,3%)
Всего – 114 врачей	81 (71,1%)	33 (28,9%)

Таблица 2. Показатели соответствия ведения больных АГ протоколам диагностики и лечения

Возраст пациентов	Количество пациентов	Соответствие протоколу диагностики		Соответствие протоколу лечения	
		Да	нет	да	нет
До 35 лет	6	6 (3,6 ± 1,45%)	0 (0%)	4 (2,4 ± 1,19%)	2 (1,2 ± 0,85%)
35 – 55 лет	75	66 (40,0 ± 3,81%)	9 (5,4 ± 1,77%)	69 (41,8 ± 3,84%)	6 (3,6 ± 1,45%)
55 лет и более	84	72 (43,7 ± 3,86%)	12 (7,3 ± 2,03%)	75 (45,5 ± 3,88%)	9 (5,5 ± 1,77%)
Всего	165	144 (87,3 ± 2,59%)	21 (12,7 ± 2,59%)	148 (89,7 ± 2,37%)	17 (10,3 ± 2,37%)

В процессе анализа амбулаторных карт выявлено, что практические врачи в процессе ведения пациентов не всегда придерживаются протоколов диагностики и лечения, утвержденных МЗ РК.

Проведен анализ 165 амбулаторных карт больных АГ. Результаты анализа показали что, 87,3±2,59% и 89,7±2,37% пациентов ведутся в полном соответствии с протоколами диагностики и лечения, не полное соответствие выявлено у 12,7±2,59% и 10,3±2,37%, соответственно, $p < 0,05$ (таблица 2).

Установлено соответствие протоколам диагностики у 6 (3,6±1,45%) пациентов до 35 лет, несоответствие – 0. В возрасте 35-55 лет: соответствие - у 66 (40±3,81%) больных, несоответствие - у 9 (5,4±1,77%) пациентов. В возрасте 55 и старше лет соответствие протоколам диагностики выявлено у 72 (43,7±3,86%) больных, несоответствие – у 12 (7,3±2,03%) пациентов.

Соответствие протоколам лечения в возрастной группе до 35 лет выявлено у 4 (2,4±1,19%) пациентов, у 2 (1,2±0,85%) – не соответствовало; в возрасте 35-55 лет соответствие протоколам лечения выявлено у 69 (41,8±3,84%) больных, не соответствие - у 6 (3,6±1,45%) пациентов; в возрастной группе 55 лет и более соответствие протоколам лечения - 75 (45,5±3,88%) случаев, не соответствие – 9 (5,5±1,77%) (таблица 2).

С целью улучшения прогноза заболевания, предотвращения развития инфаркта миокарда, внезапной смерти, цереброваскулярных осложнений, врачи в лечении пациентов с АГ стремятся к целевому уровню АД <140/80 мм рт.ст.

Анализ амбулаторных карт показал, что в результате проведенного лечения 28 (24,6±4,03%) врачей, достигли целевого значения АД <140/80 мм рт.ст. у 30% пациентов с АГ, 24 врача (21,0±3,82%) – у 25%, 17 (14,9±3,34%) – у 20%, 14 (12,3±3,08%) – у 15%, 19 (16,7±3,49%) – у 10%, 12 (10,5±2,87%) – у 5% (таблица 3).

Согласно клиническим протоколам диагностики и лечения АГ при назначении антигипертензивной терапии плановые визиты больного к врачу для оценки переносимости, эффективности и безопасности лечения, а также контроля выполнения полученных рекомендаций, проводятся с интервалом 2-4 недели до достижения целевого уровня АД (отсроченный ответ может постепенно развиваться на протяжении первых двух месяцев). После достижения целевого уровня АД на фоне проводимой терапии следующие визиты для пациентов **со средним и низким риском**, планируются с интервалом в 6 месяцев.

В целях определения соблюдения протоколов ведения лиц с АГ проведен анализ посещений пациентами врачей, что позволило оценить приверженность соблюдения стандартов диагностики и лечения больных АГ.

Из таблицы 4 явствует, что 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели и раз в месяц врача посещают 112 (67,9%) пациентов. Низкая ответственность за здоровье со стороны пациентов и врачей наблюдается в 53 (32,1%) случаях.

Как известно, основными группами препаратов, которые подходят и рекомендуются для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии в

Таблица 3. Пациенты, достигшие целевой уровень артериального давления

Достижение целевого уровня АД среди пациентов	Количество врачей	
	Абс.	%
5%	12	10,5±2,87
10%	19	16,7±3,49
15%	14	12,3±3,08
20%	17	14,9±3,34
25%	24	21,0±3,82
30%	28	24,6±4,03

Таблица 4. Частота посещаемости больными с АГ участкового врача

Частота посещений	Количество пациентов	
	Абс.	%
1 раз в неделю	8	4,8±1,66
1 раз в 2 недели	27	16,4±2,88
1 раз в месяц	77	46,7±3,88
1 раз в 6 месяцев	28	17,0±2,92
1 раз в год	18	10,9±2,43
Менее 1 раза в год	7	4,2±1,56
Всего	165	100

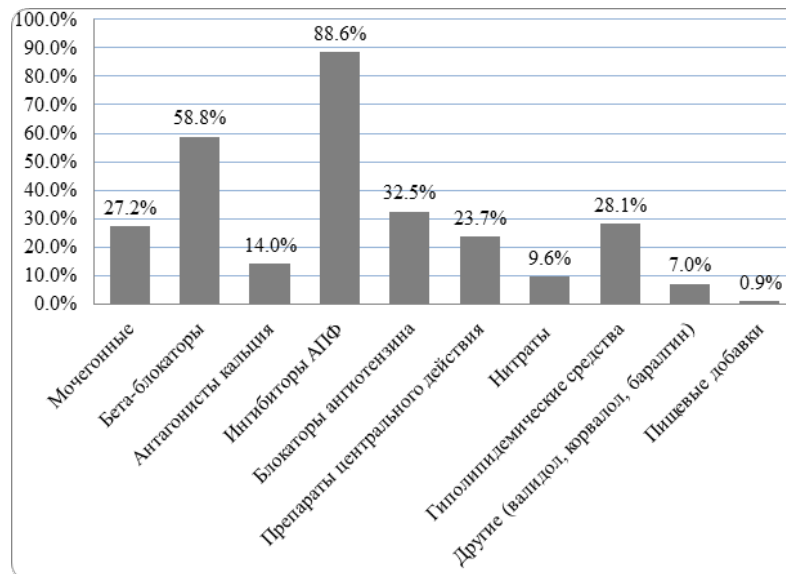


Рис. 1. Частота использования препаратов при АГ

виде монотерапии или в определенных комбинациях являются: диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина. В этой связи проведен анализ применения антигипертензивных препаратов. Данное исследование проведено множественным выбором, так как при анализе полученных данных врачами были использованы несколько препаратов, относящихся к разным группам. Врачи часто назначают ингибиторы АПФ – $88,6 \pm 3,0\%$, мочегонные средства и бета-блокаторы – $86,0 \pm 2,4\%$, затем следуют блокаторы ангиотензина – $32,5 \pm 4,4\%$, гиполипидемические средства – $28,1 \pm 4,2\%$, препараты центрального действия – $23,7 \pm 4,0\%$ и антагонисты кальция – $14,0 \pm 4,3\%$. Реже назначаются нитраты – $9,6 \pm 2,8\%$, пищевые добавки – $0,9 \pm 0,9\%$ и другие препараты - валидол, корвалол, баралгин ($7,0 \pm 2,4\%$), рис. 1.

В протоколе оговорено, что монотерапия может эффективно снизить АД лишь у ограниченного числа больных АГ (низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск), а большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов.

В исследуемой группе при АГ врачи предпочитают комбинацию препаратов, о чем сообщили $58,8 \pm 4,6\%$ врачей, монотерапию используют $27,2 \pm 4,2\%$, $14,0 \pm 3,2\%$ врачей не смогли ответить на данный вопрос (рис. 2).

При выборе антигипертензивного препарата после выписки больного из стационара $74,6 \pm 4,1\%$ врачей руководствуются рекомендациями стационара, $20,2 \pm 3,8\%$ врачей выбирают препарат по факту его наличия в списке лекарств по бесплатному отпуску, $2,6 \pm 1,5\%$ врачей руководствуются предпочтением пациента, столько же врачей учитывают финансовый аспект при выборе препарата для лечения АГ.



Рис. 2. Применяемость тактики лечения АГ врачами-респондентами

$93,9 \pm 2,2\%$ врачей-респондентов в своей повседневной практике используют данные самоконтроля артериального давления пациентами для решения вопроса о коррекции лечения.

В общепринятой практике, выбор тактики лечения зависит от исходных данных пациента, а также его ответа на лечение: при небольшом повышении АГ и низком риске сердечно-сосудистых осложнений чаще применяется монотерапия, при недостаточной эффективности которой происходит замена на другой препарат либо повышается доза, если эта мера окажется неэффективной, применяется монотерапия в максимальной дозе либо подбирается комбинация с другим препаратом. При АГ II-III степени и высоком сердечно-сосудистом риске чаще назначается комбинация 2 препаратов, которая при неэффективности повышается до максимальной дозы или заменяется на другую комбинацию, также возможно добавление третьего препарата.

В проведенном исследовании, при недостаточной эффективности низких и средних доз препарата, $69,3 \pm 4,3\%$ врачей увеличивали дозировку, $21,1 \pm 3,8\%$ - меняли препарат, $6,1 \pm 2,2\%$ врачей в таких случаях добавляли небольшую дозу второго препарата, а

3,5±1,7% выбирали другие подходы к лечению - добавление третьего препарата, замена на другую комбинацию, добавление нитратов, обладающих вазодилатационными свойствами (рис. 3).

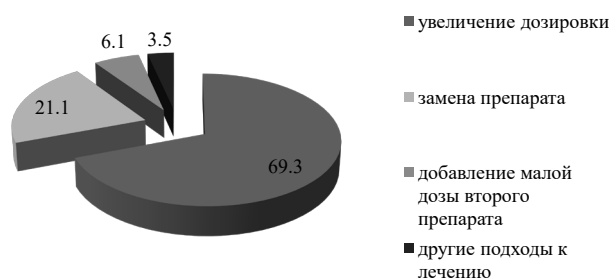


Рис. 3. Тактика лечения при недостаточной эффективности низких и средних доз препарата

В ходе исследования изучен источник получения информации, которым руководствуются врачи при выборе антигипертензивной терапии. Особое внимание уделяется приверженности соблюдения национальных и международных протоколов диагностики и лечения. В основном, руководствовались национальными и международными стандартами лечения, так как они обеспечивают оптимальный выбор применяемых антигипертензивных препаратов в зависимости от этиологии и патогенеза АГ, основанных на принципах доказательной медицины.



Рис. 4. Распределение выбора источников информации врачами

Согласно данным рис. 4, большинство врачей (82,0±3,6%) следуют стандартам лечения при назначении антигипертензивного препарата, 9,1±2,69% в этом вопросе доверяют личному опыту, 5,6±2,15% - материалам конференций и симпозиумов, 1,2±1,02% - информации, представленной медицинскими представителями, а 2,1±1,34% врачей прислушиваются к советам коллег, устным рекомендациям экспертов.

На основании результатов проведенного исследования следует заключить:

1. Врачи в 100% случаев ознакомлены и владеют протоколами диагностики и лечения, 86,3% врачей регулярно применяют их в практической деятельности.

2. Определено, что при проведении диагностических мероприятий в 87,3±2,59% и лечебных манипуляций в 89,7±2,37% случаев соблюдаются протоколы диагностики и лечения, основанные на принципах доказательной медицины.

Выявлены случаи несоблюдения стандартов диагностики в 12,7±2,59% случаев и лечения - в 10,3±2,37%.

Результаты проведенного исследования диктуют необходимость повышения санитарной грамотности по вопросам рисков АГ среди населения и совершенствования мотивационных работ среди врачей по формированию приверженности соблюдению принципов доказательной медицины.

На основании полученных данных определен недостаточный уровень солидарной ответственности, как со стороны пациентов, так и со стороны врачей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014, 14: 4–14
2. Казымов М.С. Этнические особенности распространенности артериальной гипертензии и ее факторов риска: док. мед. наук: 14.00.05. – Новгород, 2009. – С. 4-5.
3. Кумар А.Б. Оценка практики госпитализаций больных и уровня внедрения принципов доказательной медицины в Республике Казахстан. Автореф. на соискание ученой степени док. философии (Phd) 6D110200-общественное здравоохранение г. Алматы, 2013. – С. 51-53.
4. Mancia G., DeBacker G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6):1105-87
5. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Аргус. Артериальная гипертензия у пожилых. - Москва. – 2002. 442 с. Мильто А.С. Глава. Особенности лечения артериальной гипертензии у больных пожилого возраста.
6. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2; 1-32).
7. Оганисян Н.С. Особенности фармакотерапии и состояние вторичной профилактики у больных артериальной гипертензией амбулаторно-поликлинического звена. Автореферат диссертации канд. Мед. наук. М.: 2007.
8. Пантелеева Л.Р. Стародубцев А.К. Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Современные подходы к рациональному лечению артериальной гипертензии. Российский Медицинский Журнал №15 2015. С-866.
9. Поддубская Е. А., Косматова О. В., Скрипникова И. А. Приверженность лечению пациентов с остеопоро-

зом и возможные пути ее повышения. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – № 3. – С. 19–24.

10. Сапабекова З., Утеулиев Е., Айтамбаева Л. Міндетті әлеуметтік медициналық сақтандыруды енгізуге қатысты дайындықты бағалау // Вестник КазНМУ №3 2017 С – 451.

11. Тюлегенбаева Б., Утеулиев Е., Айтамбаева Л. Текущее состояние качества оказания медицинских услуг на уровне ПМСП // Вестник КазНМУ №3 2017 С- 460.

12. Утеулиев Е.С., Аменов А.И., Асен А.А., Сактапов А.К., Искакова Н.Н., Аманжолова У.Ш. Проблемы иммунопрофилактики и солидарной ответственности на уровне первичной медико-санитарной помощи // Georgian Medical News – 2017, №11 – С. 96

13. Утеулиев Е.С., Конысбаева К.К., Текебаева Л.А., Алибеков Б.Д., Токмурзиева Г.Ж. – Причины летальности от ишемического инсульта и пути усовершенствования методов профилактики // Georgian Medical News – 2017, №11 – С. 48

14. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии // Врач. – 2009. – № 12. – С. 39–42.

SUMMARY

COMPLIANCE OF DOCTORS TO PROTOCOLS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Uteuliyev Y., Mukhamejanova G., Bapaeva M., Saktapov A., Niztayeva E., Zhaksylyk A., Atarbayeva V.

Kazakhstan's medical university «KSPH», Almaty, Kazakhstan

Based on the study, data on the compliance of physicians in compliance with national and international protocols for the diagnosis and treatment of hypertension based on the principles of evidence-based medicine were revealed.

The obtained data testify to the presence of facts not observing the recommended protocols.

In addition, on the basis of the data obtained, insufficient level of joint responsibility was determined, both on the part of patients and on the part of doctors.

The result of not full compliance with the protocols for diagnosis and treatment of hypertension, as well as insufficient adherence to the principles of joint responsibility were facts not reaching the target level of blood pressure.

This work allows us to determine the further path of development of studies on arterial hypertension and ensuring all levels of prevention.

Keywords: Arterial hypertension, compliance, joint responsibility, antihypertensive therapy, arterial pressure.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛАЕНТНОСТЬ ВРАЧЕЙ ПРОТОКОЛАМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Утеулиев Е.С., Мухамеджанова Г.Е., Бапаева М.К., Сактапов А.К., Низтаева Э.Н., Жаксылык А.А., Атарбаева В.Ш.

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», Алматы, Казахстан

На основании проведенного исследования выявлены данные о комплаентности врачей в соблюдении национальных и международных протоколов диагностики и лечения артериальной гипертензии, основанных на принципах доказательной медицины. Полученные данные свидетельствуют о наличии фактов не соблюдения рекомендуемых протоколов.

На основании полученных данных определен недостаточный уровень солидарной ответственности, как со стороны пациентов, так и врачей.

Результатом неполноценного соблюдения протоколов диагностики и лечения артериальной гипертензии, а также недостаточной приверженности к принципам солидарной ответственности послужили факты не достижения целевого уровня артериального давления.

Данная работа позволяет определить дальнейшее направление развития тактики лечения артериальной гипертензии и обеспечения всех уровней профилактики.

რეზიუმე

ექიმების კომპლაენტობა არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის პროტოკოლებთან მიმართებით

ე. უტეულიევი, გ. მუხამედჯანოვა, მ. ბაპაევა, ა.საკტაპოვი, ე.ნიზტაევა, ა.ჯაკსილიკი, ვ.ატარბაევა

ყაზახეთის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ალმატი, ყაზახეთი

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დადგენილია მონაცემები ექიმების კომპლაენტობის შესახებ არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ეროვნული და საერთაშორისო პროტოკოლების დაცვასთან მიმართებით, რომელიც ეფუძნება მტკიცებითი მედიცინის პრინციპებს. მიღებული შედეგები მიუთითებს რეკომენდებული პროტოკოლების დაუცველობის ფაქტების არსებობის შესახებ.

ამას გარდა, მიღებული შედეგების საფუძველზე დადგენილია სოლიდარული პასუხისმგებ-

ლობის არასაკმარისი ხარისხი როგორც პაციენტების, ასევე, ექიმების მხრიდან.

არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის ეროვნული და საერთაშორისო პროტოკოლების არასრული დაცვის, ასევე, სოლიდარული პასუხისმგებლობის პრინციპების

არასაკმარისი გაზიარების შედეგს წარმოადგენს არტერიული წნევის სამიზნე მაჩვენებლების მიუღწევლობა.

ჩატარებული კვლევის შედეგები საშუალებას იძლევა შემუშავდეს არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობის და პროფილქტიკის ტაქტიკა.

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРОМИАЛГИЕЙ

^{1,3}Сулейманова Г.П., ^{1,2}Грехов Р.А., ^{1,2}Зборовская И.А.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный университет», Россия

Фибромиалгия (ФМ) представляет собой внесуставное ревматическое заболевание, которое характеризуется генерализованной мышечной болью, утомляемостью скелетной мускулатуры и снижением уровня болевого порога при пальпации в определенных чувствительных точках [7,8,10].

Согласно данным литературы, очевидными предикторами развития и клинической декомпенсации течения фибромиалгии могут являться психологические факторы различного плана. На психосоматический характер заболевания указывает высокая частота у больных фибромиалгией сопутствующих невротических расстройств (депрессия, тревога, астения); отсутствие видимых органических причин возникновения боли и других клинических симптомов, а также трудности контролирования и сдерживания заболевания при изолированной лекарственной терапии [6-9].

Перспективным представляется изучение личностных особенностей пациентов и их влияния на развитие фибромиалгии. Именно личностный аспект реакции на болезнь занимает центральное место в основе формирования внутренней картины болезни (ВКБ) [2]. Патологическая реакция личности на заболевание часто выступает в качестве декомпенсирующего фактора, запуская психосоматические механизмы развития болезни [4].

Исследование психосоматических соотношений при фибромиалгии позволит: 1) выявить психотерапевтические «мишени» у больных фибромиалгией; 2) повысить индивидуальные адаптивные возможности пациента; 3) разработать целостный терапевтический подход, позволяющий гармонично учитывать и использовать медикаментозные, психологические и социальные возможности лечения.

Целью исследования явилось изучение особенностей психологического реагирования, в частности,

интернальности в отношении здоровья и уровня невротических нарушений у больных фибромиалгией в зависимости от интенсивности проявления основных клинических симптомов заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное клинико-психологическое обследование 100 женщин, больных фибромиалгией, в возрасте от 24 до 51 года. Так как фибромиалгия не имеет общепризнанной классификации по тяжести течения, в нашем исследовании интенсивность клинических проявлений ранжировалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и оценивалась в баллах от 0 до 10. Диапазон 0-3 баллов соответствовал отсутствию или слабой выраженности симптома, диапазон 4-6 баллов – умеренной интенсивности и диапазон 7-10 баллов – высокой интенсивности клинических проявлений. Интенсивность основных симптомов заболевания оценивалась субъективно самим пациентом: изучалась интенсивность мышечной и головной боли, утомляемости, скованности, нарушение сна, количество диагностических болезненных точек.

Изучение уровня субъективного контроля проводилось с помощью психодиагностической методики «УСК», уровень невротических нарушений изучался по методике «УНП» [1,3].

Статистический анализ экспериментальных данных выполнялся с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 for Windows. Выборочные характеристики выражались как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Связь между количественными признаками, распределение которых подчинялось нормальному закону, определяли коэффициентом корреляции Пирсона (Pearson) r , если распределение не соответствовало нормальному, то применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman).

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что большинство средних значений изученных клинических проявлений фибромиалгии находятся в диапазоне 7 баллов, что соответствует их высокой интенсивности: болевой синдром – $7,2 \pm 0,16$ баллов, утомляемость – $7,14 \pm 0,14$, интенсивность головных болей – $6,82 \pm 0,23$ баллов, нарушение сна – $6,66 \pm 0,27$; количество диагностических болевых точек, в среднем, составило $14,27 \pm 0,25$. Исключение составили средние значения по шкале скованности, где средний числовой диапазон не превышал 5 баллов ($4,8 \pm 0,23$), соответствуя умеренной интенсивности симптомов.

Доля лиц с клиническим уровнем невротических расстройств (свыше 6 баллов) составила 62,25%. У 33,5% пациентов регистрировались субклинические показатели невротических расстройств (3-6 баллов). В целом, усиление невротических симптомов до клинически выраженного уровня отмечалось по шкалам депрессии ($6,46 \pm 0,15$), астении ($6,72 \pm 0,17$) и тревоги ($6,8 \pm 0,98$).

Средние значения уровня субъективного контроля по шкале здоровья и болезни располагались в экстернальном диапазоне, составляя, в среднем, $2,87 \pm 0,32$

баллов. Отмеченные показатели уровня субъективного контроля могут свидетельствовать о том, что большинство больных фибромиалгией не считают себя способными контролировать симптомы заболевания, как и другие события, происходящие в их жизни; снимают с себя ответственность за результаты лечения, возлагая ответственность и надежды на врачей, бога, судьбу. Таким образом, больной занимает пассивную позицию в борьбе со своим заболеванием, не желает придерживаться назначенного курса лечения; не проявляет активности в отношении выполнения профилактических мероприятий.

Статистический расчет корреляционных взаимосвязей между уровнем субъективного контроля (по шкале здоровья и болезни) и невротическими расстройствами проводился в группах больных фибромиалгией с умеренным (<7 баллов) и интенсивным (≥ 7 баллов) проявлением основных клинических симптомов заболевания. Полученные данные приведены в таблице.

Согласно полученным данным, у больных фибромиалгией с умеренно выраженной симптоматикой на взаимосвязь между изучаемыми психологическими характеристиками оказывал влияние

Таблица. Корреляционные взаимосвязи интернальности по отношению к здоровью и невротических нарушений у больных фибромиалгией в зависимости от интенсивности клинических проявлений

	Группы больных с умеренной выраженностью основных симптомов фибромиалгии				Группы больных с интенсивным проявлением основных симптомов фибромиалгии			
	Утомляемость < 7 баллов (N=46)				Утомляемость ≥ 7 баллов (N=54)			
	А	Д	Т	И	А	Д	Т	И
Из	r=0,081 p=0,52	r=-0,292 p=0,088	r=-0,033 p=0,793	r=-0,254 p=0,06	r= 0,124 p=0,647	r=-0,090 p=0,713	r=-0,524* p=0,037	r=-0,396 p=0,039*
	Нарушение сна < 7 баллов (N=55)				Нарушение сна ≥ 7 баллов (N=45)			
Из	r=-0,030 p=0,823	r=-0,043 p=0,779	r=-0,126 p=0,358	r=-0,07 p=0,604	r= 0,146 p=0,338	r=-0,336 p=0,012*	r=-0,135 p=0,373	r=-0,205 p=0,175
	Мышечная боль < 7 баллов (N=57)				Мышечная боль ≥ 7 баллов (N=43)			
Из	r=-0,271 p=0,004*	r=-0,360 p=0,031*	r= 0,091 p=0,474	r=-0,276 p=0,004*	r=0,132 p=0,681	r=-0,688 p=0,013*	r=-0,641* p=0,029	r=0,464 p=0,128
	Диагностические точки ≤ 14 (N=37)				Диагностические точки ≥ 14 (N=63)			
Из	r=-0,532 p=0,128	r=-0,177 p=0,578	r=0,164 p=0,200	r=-0,082 p=0,771	r=-0,032 p=0,765	r=-0,368 p=0,043*	r=-0,067 p=0,867	r=-0,365 p=0,026*
	Головная боль < 7 баллов (N=55)				Головная боль ≥ 7 баллов (N=45)			
Из	r=-0,016 p=0,907	r=-0,109 p=0,425	r=-0,223 p=0,101	r=-0,645 p=0,132	r= 0,154 p=0,31	-0,21 p=0,166	r=-0,682 p=0,231	r= 0,086 p=0,97
	Скованность < 7 баллов (N=90)				Скованность ≥ 7 баллов (N=10)			
Из	r=-0,088 p=0,405	r= 0,329 p=0,353	r=-0,009 p=0,352	r=-0,016 p=0,964	r= 0,037 p=0,917	r=-0,287 p=0,006*	r=-0,182 p=0,614	r=-0,224 p=0,063

* - $p < 0,05$; Из - интернальность в отношении здоровья, А - астения, Д - депрессия, Т - тревога, И - ипохондрия

только фактор мышечной боли. При этом экстер-нальность в сфере здоровья и болезни отрицательно коррелировала с астенией, депрессией и ипохондрией. Таким образом, ранняя диагностика заболевания, своевременное назначение адекватной терапии, в том числе направленной на коррекцию аффективных нарушений у пациентов, могут способствовать повышению уровня субъективного контроля у пациента по отношению к своему заболеванию и повышению его комплаенса.

Увеличение интенсивности (≥ 7 баллов) мышечных болей, нарушения сна, скованность, количество диагностических точек более 14, уровень депрессии отрицательно коррелировали с интернальностью в отношении здоровья. Уровень тревоги обратно коррелировал с интернальностью в отношении здоровья при усилении (≥ 7 баллов) утомляемости и мышечных болей, а также отрицательные корреляционные взаимосвязи наблюдались по шкале ипохондрии при увеличении утомляемости и количества болезненных точек более 14.

Таким образом, усиление клинических и аффективных симптомов заболевания (депрессия, тревога, ипохондрия) способствуют углублению экстернальности уровня субъективного контроля у больных фибромиалгией. У пациентов снижается мотивация к лечению, выполнению необходимых профилактических мероприятий, обращению за медицинской помощью, что, в целом, способствует снижению эффективности проводимой терапии и социально-психологической дезадаптации больных.

В то же время, неудачи в лечении вызывают усиление ощущения беспомощности пациентов, а, следовательно, опосредовать рост невротических акцентов заболевания. Отмеченные психосоматические взаимосвязи у больных фибромиалгией свидетельствуют о формировании у них недостатков, свойственных состоянию «выученной беспомощности», описанной Мартином Селигманом [5].

Выводы. Проведенное исследование указывает на присутствие тесных психосоматических взаимосвязей у больных фибромиалгией, что диктует необходимость индивидуального подхода к пациентам, учета специфической клинико-психологической картины заболевания, разработки расширенных реабилитационных программ, включающих, помимо фармпрепаратов, психотерапевтические методы: например, гипносуггестивную терапию, аутогенную тренировку, метод биологической обратной связи, а также методы групповой, рациональной и поведенческой психотерапии, создание так называемых школ для больных с фибромиалгией, где пациенты могли бы получать полную информацию о своем заболевании и обучаться контролировать его симптомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барканова О.В. Методики диагностики эмоциональной сферы: Психологический практикум. Красноярск: Литера-Пресс; 2009: 237.
2. Бахтояров С.Е., Латцердс Н.В. Внутренняя картина болезни в терапевтической практике // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: Материалы Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). Челябинск: Два комсомольца; 2012: 1-3.
3. Грецов А.Г., Азбель А.А. Психологические тесты для старшеклассников и студентов. Санкт-Петербург; Питер: 2012; 208.
4. Кулганов В.А., Белов В.Г., Парфёнов Ю.А. Прикладная клиническая психология: Учебное пособие. Санкт-Петербург: СПбГИПСР; 2012: 444.
5. Селигман М. Как научиться оптимизму: Измените взгляд на мир и свою жизнь. М.: Альпина Паблишер; 2013: 338.
6. Clauw D. Fibromyalgia: A clinical review. Journal of the American Medical Association 2014; 311: 1547-1555.
7. Crofford L.J. Textbook of Rheumatology (Tenth Edition). In Kelley and Firestein (Eds.), Fibromyalgia; Elsevier: 2017; 768-783.
8. Sumpton J.E., Moulin D.E. Handbook of clinical neurology. In R.F.Spetzler, K.Moon & R.O.Almefty (Eds.), Fibromyalgia; Elsevier: 2014; 513-527.
9. Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S. Fibromyalgia diagnosis: A review of the past, present and future. Expert Review of Neurotherapeutics 2015; 15(6): 667-679.
10. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A., Goldenberg D.L., Katz R.S., Mease P., Russell A.S., Russell I.J., Winfield J.B., Yunus M.B. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(5): 600-610.

SUMMARY

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL CORRELATIONS IN FIBROMYALGIA PATIENTS

^{1,3}Suleymanova G., ^{1,2}Grekhov R., ^{1,2}Zborovskaya I.

¹A.B.Zborovski Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd; ²Volgograd State Medical University; ³Volgograd State University, Russian Federation

The features of clinical symptoms, neurotic disorders and the level of subjective control were studied in patients with fibromyalgia. The analysis of relationship between the level of subjective control and neurotic symptoms (asthenia, depression, anxiety, hypochondria) depending the severity of main clinical manifestations of the disease was carried out. It was found that high intensity of fatigue, muscle pain, stiffness, insomnia, and an increase in the number of diagnostic tender points contribute to the formation of inverse correlation between the level of subjective control and neurotic disturbances. Thus, the increase of the externality of the level of subjective control allows

indicating to the formation of patients' passivity in relation to their disease, the lack of adherence to prescribed course of treatment (low compliance). Although drug therapy is the main component of complex treatment of fibromyalgia patients, patients require significantly more – successful treatment requires active involvement of patients in the therapy process, as well as changes in their attitudes and lifestyle, which can be achieved by training in so-called “schools” for patients, use of psychotherapeutic methods.

Keywords: fibromyalgia, level of subjective control, anxiety, depression, asthenia, hypochondria.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ФИБРОМИАЛГИЕЙ

^{1,3}Сулейманова Г.П., ^{1,2}Грехов Р.А.,

^{1,2}Зборовская И.А.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный университет», Россия

У больных фибромиалгией изучены особенности клинических симптомов, невротических нарушений и уровня субъективного контроля. Проведен анализ взаимосвязи уровня субъективного контроля и невротических симптомов (астения, депрессия, тревога, ипохондрия) в зависимости от степени выраженности основных клинических проявлений заболевания. Установлено, что высокая интенсивность утомляемости, мышечных болей, скованности, диссомнии, а также увеличение количества диагностических болезненных точек способствует формированию обратных корреляционных взаимосвязей между уровнем субъективного контроля и невротическими расстройствами. Таким образом, углубление экстернальности уровня субъективного контроля позволяет указать на формирование тенденции к пассивности пациентов в борьбе со своим заболеванием, нежелание придерживаться назначенного курса лечения (низкий комплаенс). Хотя медикаментозная терапия является основным компонентом комплексного лечения больных фибромиалгией, пациенты требуют значительно большего – успешное лечение требует активного вовлечения пациентов в процесс терапии, а также изме-

нения их установок и образа жизни, что может быть достигнуто путем обучения в так называемых «школах» для пациентов, использованием психотерапевтических методов лечения.

რეზიუმე

ფიბრომიალგიით დაავადებულ პაციენტთა კლინიკურ-ფსიქოლოგიური კორელაციები

^{1,3}გ. სულეიმანოვა, ^{1,2}რ. გრეხოვი,

^{1,2}ი. ზბოროვსკაია

¹ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო სამეცნიერო დაწესებულება “ა. ზბოროვსკის სახ. კლინიკური და ექსპერიმენტული რევმატოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი”, ვოლგოგრადი; ²ფედერალური სახელმწიფო უმაღლესი განათლების საგანმანათლებლო დაწესებულება რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტროს “ვოლგოგრადის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”; ³უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება “ვოლგოგრადის სახელმწიფო უნივერსიტეტი”, რუსეთი

ფიბრომიალგიით დაავადებულ პაციენტებში შესწავლილია კლინიკური სიმპტომების, ნევროტული დარღვევებისა და სუბიექტური კონტროლის დონის თავისებურებანი. ჩატარებულია სუბიექტური კონტროლის დონისა და ნევროტული სიმპტომების (ასთენია, დეპრესია, შფოთვა, იპოქონდრია) ურთიერთკავშირის ანალიზი დაავადების ძირითადი კლინიკური გამოვლინებების ხარისხთან მიმართებაში. დადგინდა, რომ დაღლილობის, კუნთების ტკივილის, შეზღუდულობის, დისომნიის, მაღალი ინტენსივობა და საღიაგნოზო მტკივნეული წერტილების რიცხვის გაზრდა ხელს უწყობს უკუკორელაციური კავშირის ფორმირებას სუბიექტური კონტროლის დონესა და ნევროტულ აშლილობას შორის. ამრიგად, სუბიექტური კონტროლის დონის ექსტრენალობის გაღრმავება მიუთითებს პაციენტის დაავადებასთან ბრძოლის პასიურობის ზრდისა და მკურნალობის უარყოფის (დაბალი კომპლაენსი) ტენდენციას. მიუხედავად იმისა, რომ მედიკამენტოზური თერაპია ფიბრომიალგიით დაავადებულთა კომპლექსური მკურნალობის ძირითადი კომპონენტია, აღნიშნული დაავადების მქონე პაციენტების წარმატებით მკურნალობა ითვალისწინებს გაცილებით მეტს. კერძოდ, პაციენტების მკურნალობის პროცესში აქტიურ ჩართვას და მათი ყოფაცხოვრების სტერეოტიპის შეცვლას, რაც შესაძლებელია მიღწეულ იქნას პაციენტების ტრენინგით სპეციალურ სკოლებში, სადაც სწარმოებს მკურნალობის ფსიქოთერაპიული მეთოდების გამოყენება.

EFFICIENCY OF BIOFEEDBACK THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

^{1,2}Grekhov R., ^{1,3}Suleymanova G., ¹Ramkhelawon M.

¹A.B.Zborovski Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd;

²Volgograd State Medical University; ³Volgograd State University, Russian Federation

Rheumatoid arthritis (RA) is a serious chronic inflammatory disease of the joints with symptoms of persistent pains, deformation, destruction and dysfunction of the involved joints.

Though the prevalence of RA is not as elevated as compared to osteoarthritis, it is considered as one of the most serious rheumatic diseases due to steadily progressing course which leads to dysfunction, ankylosis and early disability of the joints which goes permanent, and eventually premature death of the patients.

High socio-economic importance of RA is associated with the fact that it mainly affects people of working age and huge amounts of money is spent on the treatment of the patients which ultimately leads to exceeded budget of other chronic diseases.

In regard to this, it is urged to develop actual scientific and practical rationale to be used in RA. Thereupon, substantiation application of innovative, safe and effective treatment and rehabilitation technologies aimed at improving the functionality and adaptive capabilities of patients [1,6,8,9,11,17,19].

Very promising in this regard is the use of biofeedback techniques with biofeedback therapy mainly aimed at active participation of the patient in the treatment and training to manage own physiological functions [2,4,10,12,23]. The method of biofeedback therapy is based on the principle of effectiveness of self-regulation of involuntary functions of organs and systems using external feedback. Thus, biofeedback therapy to the patient opens the possibility to realize the mechanisms of self-control and self-regulation, to obtain sustainable positive changes in the activities of the various physiological systems of the body [7,13-16,21].

The purpose of our work was to increase the efficiency of complex RA treatment by means of biofeedback therapy.

Material and methods. We observed 90 patients with diagnosis of authentic RA: 65 women (72,2%) and 25 men (27,8%) aging from 18 to 66 years. The minimal (1st degree) of RA activity is found in 19 (21,1 %), moderate (2nd degree) - in 58 (64,4%) and high (3rd degree) - in 13 (14,5%) patients. 1st stage of RA according to The Steinbrocker criteria was established in 25 (27,8%) patients, 2nd - in 21 (23,3%), 3rd - in 44 (48,9%) after X-ray examination of joints. The 1st functional class was revealed in 32 (35,6%) patients, 2nd - in 52 (57,7%) and only 6 (6,7%) patients had no dysfunction of joints. Slowly progressive course of RA was observed in 63 people (70%), rapidly

progressive - in 27 (30%). Systemic manifestations of the disease were detected in 20 patients (22.2%), and are most often observed in patients with moderate to high degrees of activity of the process.

Criteria included in the research were: verbal consent of the patient; age over 18 years old; corresponding to the diagnostic criteria of the American College of Rheumatology 1991 (ACR); RA 1st – 3rd radiological stage of RA by Steinbrocker.

Criteria excluded were: age of patients' at least 18 years or more than 70 years; 4th stage of RA by Steinbrocker; cardiac arrhythmia, the presence of a pacemaker, coagulopathy, and concomitant serious medical pathology.

According to the objectives, RA patients were divided randomly into two groups, according to gender, age and duration of disease: main (n=60) and control (n=30). RA patients of the main and control groups received similar medicament and physiotherapeutic treatment. Besides, patients of main group received in addition 12-14 daily sessions of biofeedback therapy using Reacor - rehabilitation psycho-physiological complex by «Medicom MTD» (Taganrog), certificated medical products (Registration certificate Ministry of Health of Russian Federation #97/17-106; Patents of the Russian Federation ##2076625, 2102004, 2079284). Training based on the parameters of brain electrical activity (relaxation on electroencephalogram), aimed at increasing alpha activity of the brain was used. Procedure was carried out after single session «Topics of alpha activity» in order to determine the areas of greatest intensity of alpha rhythms.

The psychological status of patients was estimated by means of «Level of subjective control» questionnaire [3]. We studied the level of subjective control (LSC) as an integral characteristic, predetermining the personal characteristics of the patient and having a significant impact on the selection of certain individual strategies of behavior [5]. If a person takes most of the responsibility for the events taking place in his life for themselves, explaining them by their conduct, character, ability, it shows the presence of his inner (internalizing) control. If he is inclined to attribute the responsibility for all the surrounding factors, finding the causes of other people in the environment, or in the fate of the case, it indicates the presence of his external (externalities) control.

Efficiency of treatment was estimated by means of OMERACT III unified criteria (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials). The main list of criteria included the following indices: general assessment of patient's con-

Table 1. Evaluating the effectiveness of treatment of RA patients with ACR criteria

Estimated Parameter	Main Group (n=60)	Control Group (n=30)	Reliability (χ^2 , p)
ACR 20	39 (65%)	13 (43,3%)	$\chi^2 = 4,12$, p = 0,04
ACR 50	12 (20%)	5 (16,6%)	$\chi^2 = 0,09$, p = 0,76
ACR 70	–	–	–

Table 2. Evaluation of treatment efficacy using the ACR criteria, depending on the degree of disease activity

Estimated Parameter	I Degree of activity (n =12)	II Degree of activity (n =39)	III Degree of activity (n =9)
	(absolute value and percentage)		
ACR 20	6 (50%)	28 (71,8%)	6 (66,6%)
ACR 50	6 (50%)	6 (15,3%)	–
ACR 70	–	–	–

dition; physical function; radiological research; expressiveness of pain in joints by VAS (visual analog scale); index of activity of illness - DAS28 (joint count, number of the swollen joints, erythrocytes sedimentation rate (ESR)); the general assessment of health by VAS); criteria of efficiency of anti-rheumatic therapy carried-out - ACR; and laboratory indices also (C-reactive protein (CRP) and circulating immune complexes (CIC)). According to recommendations of the European league against rheumatism (EULAR), DAS > 1,2 corresponds to good response to treatment, 0,6<DAS<1,2 - moderate response to treatment; DAS<0,6 - absence of effect. ACR 20, ACR 50, ACR 70 indicates respectively 20%, 50% and 70% of improvement. Statistical processing of the received results was carried out with STATISTICA 6.0 for Windows package and Biostatistics 4.03 for Windows.

Results and their discussion. Analysis of the dynamics of compulsory clinical-laboratory parameters effectiveness and their comparison in patients of the main and control groups was carried out. Score of treatment efficacy was assessed by DAS 28 criteria (Fig. 1) and ACR (Table 1).

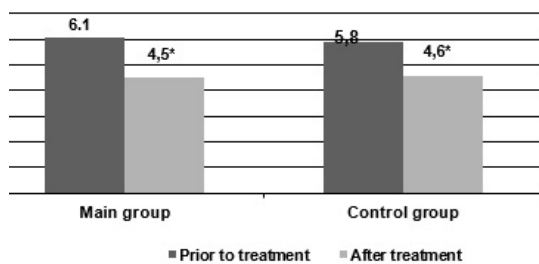


Fig. 1. Evaluating the effectiveness of the treatment of patients with rheumatoid arthritis using the criterion DAS 28

Evaluating the effectiveness of therapy by ACR 20 criteria in the main group was significantly higher than in control (p=0,04). At the same time, DAS 28 authentically changed in patients of both groups (at p<0,001), but these

changes corresponded to 1,6 points in the main group, and - 1,2 in the control that corresponds to moderate effect of anti-rheumatic therapy carried-out.

Efficiency of biofeedback therapy in complex treatment of RA patients in comparison with conventional treatment, depending on degree of activity and disease stage was analyzed. Efficiency of combined therapy by ACR criteria was higher in patients with 1st and 2nd degree of RA activity, however ACR 50 ($\chi^2=4,09$ at p=0,043) meets at the 1st degree of RA (Table 2) significantly more often.

At the same time, a positive effect from carried-out therapy was observed in patients with the 1st degree of activity of RA, according to criterion of DAS 28 (Fig. 2) of which the changes corresponded to 1,6 points, these changes corresponded to 0,9 points (moderate effect), in group of patients with 2nd degree of RA activity, and - 0,2 points that corresponds to absence of effect in patients with the 3rd degree.

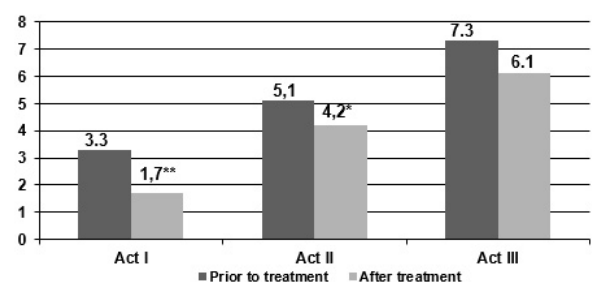


Fig. 2. Evaluating the effectiveness of the treatment of patients with rheumatoid arthritis using the criterion DAS 28 depending on the degree of disease activity

Note: * - p < 0,01, ** - p < 0,001

The obtained data on set of estimated indicators testify that results of treatment were essentially better in the group of patients with RA I and the II degree of activity. In evaluating the effectiveness of biofeedback therapy depending on radiological stages of the disease following results were obtained (Table 3 and Fig. 3).

Table 3. Evaluating the effectiveness of treatment of RA patients with ACR criteria, depending on the stage of the disease

Estimated Parameter	I Stage (n=16)	II Stage (n=14)	III Stage (n =30)
	(absolute value and percentage)		
ACR 20	9 (56,25%)	9 (64,28%)	19 (63,3%)
ACR 50	7 (43,75%)	5 (35,72%)	–
ACR 70	–	–	–

On the basis of the data received it is possible to draw a conclusion that efficiency of the combined therapy by criteria of ACR is higher in patients with I and the II stage of RA. Patients with stage I RA, a change according to criterion DAS 28, scores corresponded to 1.5 at $p < 0,001$, the group of patients with stage II RA, these changes conform 1,1 scores ($p < 0,05$), and with III - 0.5 ($p < 0,05$). On sets of estimated indicators, results of treatment were essentially better in group of RA patients with I radiographic stage. While the use of biofeedback therapy in the treatment of patients with stage III RA has been relatively not been a success.

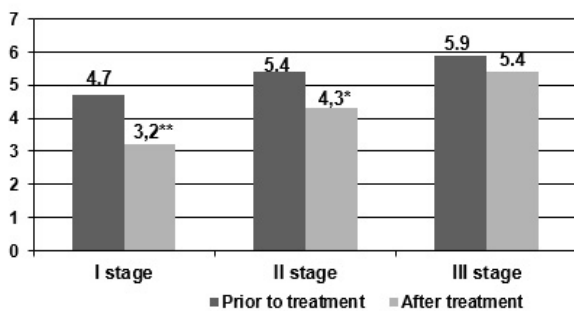


Fig. 3. Evaluating the effectiveness of treatment in patients with rheumatoid arthritis using the criterion DAS 28, depending on the stage of the disease
Note: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$

Dynamics of indicators of level of subjective control in the main and control groups (Figs. 4,5) were besides studied.

In the main group of patients, after using method of biofeedback therapy, a significantly strong trend towards internality (performance improvement) on the scale of developments in the field and relationship to the disease was seen. In the group of patients treated only with conventional therapy, the results of the dynamics of the USK were not statistically significant.

Thus, complex treatment, including using the method of biofeedback therapy was more effective than the traditional treatment of RA patients. When using biofeedback therapy there was a decrease of intensity of pain eventually bringing to relief and a decrease in exudative phenomena in the joints, increased joint mobility, and improved overall well-being of patients. Apparently, the mechanism of therapeutic effect of biofeedback therapy should be found not only in changes related physiological systems. One of the possible mechanisms of therapeutic action is the effect of cognitive experiences biofeedback training in self-control, the re-orientation of external level of subjective control on internalising (which is confirmed by the results of the present study). With the help of biofeedback therapy, patients gained a sense of controllability of their illness, which before they were not able to do and hence adhere to stricter treatment regime, taking responsibility for their health.

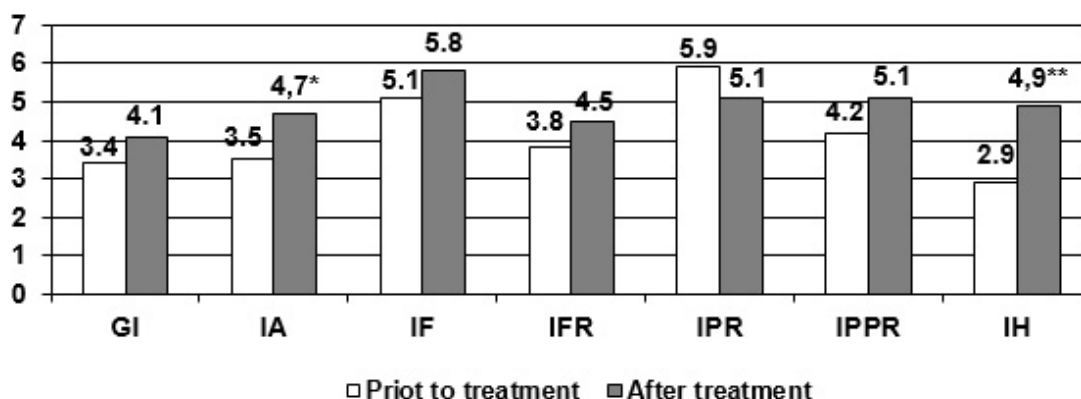


Fig. 4. Indicators of subjective control in patients with Rheumatoid arthritis, the main group before and after treatment
Note: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$. GI - the general internality; IA - internality in the field of achievements; IF - internality in the field of failures; IFR - internality in the family relations; IPR - internality in relations of production; IPPR - internality in the field of the interpersonal relations; IH - internality concerning health and an illness

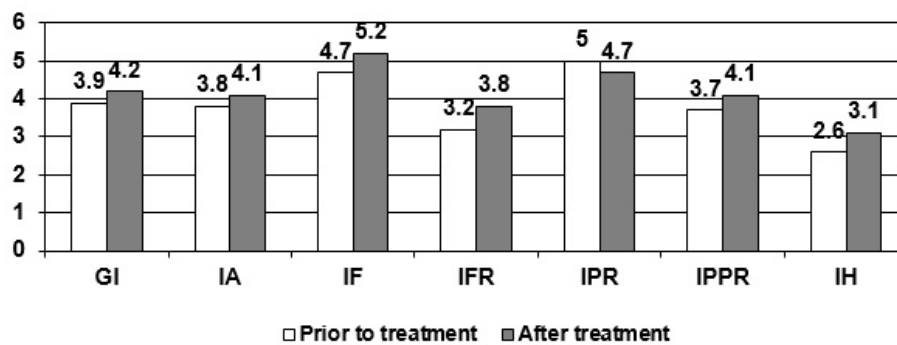


Fig. 5. Indicators of subjective control in patients with Rheumatoid arthritis of the control group before and after treatment

Note: GI - the general internality; IA - internality in the field of achievements; IF - internality in the field of failures; IFR - internality in the family relations; IPR - internality in relations of production; IPPR - internality in the field of the interpersonal relations; IH - internality concerning health and an illness

Perhaps these aspects of biofeedback therapy lead to improved results of the therapeutic process. We can say that in this case that not the degree of physiological change serves as a critical value, but the degree of belief in the patient to take control over the disease symptoms. Biofeedback training gives the patient the opportunity to receive positive reinforcement through feedback, informing them about the development of skills of self-regulation, the patient brings a sense of satisfaction associated with the completion of self-voluntary efforts, and the awareness of the possibility of improvement. Sense of hopelessness and helplessness is replaced by feeling of the prospect, a new possibility that promotes the reduction of pain syndrome and a decrease in depression and frustration [18,20,22].

It should be noted that the few cases of ineffectiveness of biofeedback therapy were observed only in patients with maximum activity and stage III of radiographic RA as the stage of progression of the rheumatoid process was accompanied by the development of irreversible organic lesions of joints and high impaired immunological activity requiring use of powerful immunosuppressive agents, hormonal and, methods of extracorporeal therapy.

Conclusions. Application of biofeedback therapy enhances the effectiveness of integrated treatment of RA patients by reducing pain and joint syndrome, promotes active and conscious participation of the subject in the course of therapy on the basis of self-regulation and self-control, and therefore mobilized will potential and increased self-esteem of patients. The method of biofeedback therapy is an affordable and safe treatment that can be recommended for widespread use in rheumatology practice.

REFERENCES

1. Грехов Р.А. Психосоматические соотношения и внутренняя картина болезни у ревматологических пациентов: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. Волгоград, 2010. 51 С.
2. Грехов Р.А., Харченко С.А., Сулейманова Г.П., Слюсарь О.П. Лечение ревматоидного артрита: Рекомендации для па-

циентов. Волгоград: НИИ КиЭР РАМН, 2011. 56 С.

3. Грецов А.Г., Азбель А.А. Психологические тесты для старшеклассников и студентов. Санкт-Петербург, Питер, 2012. 208 С.
4. Карвасарский Б.Д. Психотерапия: Учебник для вузов. 4-е издание. Санкт-Петербург, Питер, 2012. 672 С.
5. Майерс Д. Социальная психология. 7-е издание. Санкт-Петербург, Питер, 2015. 800 С.
6. Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е издание. Москва, ГЭОТАР Медиа, 2011. С. 111–112.
7. Astor P.J., Adam M.T., Jerčić P., Schaaff K., Weinhardt C. (2013) Integrating biosignals into information systems: A Neuro is tool for improving emotion regulation. *Journal of Management Information Systems*, 30 (3), 247–277.
8. Barsky et al. (2010) A randomized trial of three psychosocial treatments for the symptoms of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 40(3), 222–232.
9. Chandrasekar R. and Chandrasekar S. Natural herbal treatment for rheumatoid arthritis - a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and research* 2017; 8(2); 368–384.
10. Eid M.A.M., Aly S.M., El-Shamy S.M. Effect of Electromyographic Biofeedback Training on Pain, Quadriceps Muscle Strength, and Functional Ability in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2016; 95(12): 921–930.
11. Ernst E., Posadzki P. Complementary and alternative medicine for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an overview of systematic reviews. *Curr Pain Headache Rep.* 2011; 15(6): 431–437.
12. Frank D.L., Khorshid L., Kiffer J.F., Moravec C.S., McKee M.G. Biofeedback in medicine: who, when, why and how? *Ment Health Fam Med.* 2010; 7(2): 85–91.
13. Henriques G., Keffer S., Abrahamson C., Horst S.J. Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2011; 36(2): 101–112.
14. Kemp A.H., Quintana D.S. The relationship between mental and physical health: Insights from the study of heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology* 2013; 89(3): 288–296.
15. Krygier J.R., Heathers J.A.J., Shahrestani S., Abbott M., Gross J.J., Kemp A.H. Mindfulness meditation, well-being, and heart rate variability: A preliminary investigation into the impact of intensive Vipassana meditation. *International Journal of Psychophysiology* 2013; 89(3): 305–313.
16. Kudo N., Shinohara H., Kodama H. Heart rate variability bio-

feedback intervention for reduction of psychological stress during the early postpartum period *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2014; 39(3-4): 203-211.

17. Panush R.S. *C>mon, CAM. J Rheumatol.* 2013; 40(5): 544-546.

18. Prokop C.K., Bradley L.A. *Medical psychology: Contributions to behavioral medicine.* New York, Academic Press: 2013; 544.

19. Rajbhandary R., Bhangle S., Patel S., Sen D., Perlman A., Panush R.S. Perspectives about complementary and alternative medicine in rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am* 2011; 37(1): 1-8.

20. Strehl U. What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. *Frontiers in human neuroscience* 2014; 8(894): 1-8.

21. Sutarto A.P., Wahab M.N., Zin N.M. Resonant breathing biofeedback training for stress reduction among manufacturing operators. *Int J Occup Saf Ergon.* 2012; 18(4): 549-561.

22. Yates A.J. *Biofeedback and the modification of behavior.* New York, Plenum Press: 2012; 524.

23. Yilmaz et al. Efficacy of EMG-biofeedback in knee osteoarthritis. *Rheumatology International.* 2010; 30(7): 887-892.

SUMMARY

EFFICIENCY OF BIOFEEDBACK THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

^{1,2}Grekhov R., ^{1,3}Suleymanova G., ¹Ramkhelawon M.

¹A.B.Zborovski Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd;
²Volgograd State Medical University; ³Volgograd State University, Russian Federation

Biofeedback is the process of gaining greater awareness of many physiological functions primarily using instruments that provide information on the activity of those same systems, with a goal of being able to manipulate them at will. In this work, the analysis of efficiency of biofeedback therapy in treatment of patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) is carried out. This analysis was fulfilled by studying the dynamics of clinical, laboratory and psychological (level of subjective control) indices and their comparison in patients of main and control groups before and after

the treatment. During the course of combined therapy alongside biofeedback therapy, an analgesic and anti-inflammatory effects, and improved functional capabilities were noticed in the patients. Thus, the additional use of biofeedback mechanism in complex treatment of RA patients promote increased efficiency of medical and rehabilitation process and improvement of level of self-control in the patients.

Keywords: biofeedback therapy, rheumatoid arthritis, level of subjective control.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

^{1,2}Грехов Р.А., ^{1,3}Сулейманова Г.П., ¹Рамхелавон М.Б.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный университет», Россия

Биологическая обратная связь заключается в процессе достижения пациентом большей осведомленности о многих физиологических функциях, прежде всего, с использованием инструментов, которые предоставляют ему информацию о деятельности этих систем, с целью получения возможности управлять ими по своему усмотрению. В исследовании проведен анализ эффективности терапии с использованием биологической обратной связи при лечении пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА). Анализ проведен путем изучения динамики клинических, лабораторных и психологических (уровень субъек-

тивного контроля) показателей и их сравнения у пациентов основной и контрольной групп до и после лечения. В ходе комплексной терапии с использованием метода биологической обратной связи у пациентов отмечались анальгетические и противовоспалительные эффекты и улучшение функциональных возможностей. Таким образом, дополнительное использование механизмов биологической обратной связи в комплексном лечении пациентов с ревматоидным артритом содействует повышению эффективности лечебного и реабилитационного процессов и повышению уровня самоконтроля у больных.

რეზიუმე

ბიოლოგიური უკუკავშირის ეფექტურობა რევმატოიდული ართრიტით
ავადმყოფების კომპლექსური მკურნალობის დროს

¹რ. გრეხოვი, ²გ. სულეიმანოვა, ³მ. რამხელაშვილი

¹ფედერალური სახელმწიფო საბიუჯეტო სამეცნიერო დაწესებულება “ა. ზობოვსკის სახ. კლინიკური და ექსპერიმენტული რევმატოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი”;
²ფედერალური სახელმწიფო უმაღლესი განათლების საგანმანათლებლო დაწესებულება რუსეთის ჯანდაცვის სამინისტროს “ვოლგოგრადის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი”;
³უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება “ვოლგოგრადის სახელმწიფო უნივერსიტეტი”, რუსეთი

ბიოლოგიური უკუკავშირის მდგომარეობს პაციენტის მიერ სხვადასხვა ფიზიოლოგიური ფუნქციების გაცნობიერებაში ხერხების გამოყენებით, რომლებიც იძლევიან ინფორმაციას ამ ფუნქციების მკურნალობის პროცესში სათანადო გამოყენების შესახებ ყველა ნიუანსის გათვალისწინებით.

კვლევის პროცესში ჩატარდა რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების ბიოლოგიური უკუკავშირის გამოყენებით მკურნალობის ეფექტურობის ანალიზი. ანალიზი ჩატარდა კლინიკური, ლაბორატორიული და ფსიქოლოგიური (სუბიექტური კონტროლის დონე) მანევრებულების დინამიკის შესწავლის და მათი ორ ჯგუფს შორის (ძირითადი და სა-

კონტროლო) შედარების გზით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. კომპლექსური თერაპიის მსვლელობაში აღინიშნა ანალგეტიკური და ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები ავადმყოფების ფუნქციური შესაძლებლობების გაუმჯობესებით.

ჩატარებული მკურნალობის შედეგებზე დაყრდნობით, სტატისტიკური ანგარიშების მიერ გამოტანილია დასკვნა, რომ რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების კომპლექსური მკურნალობის დროს ბიოლოგიური უკუკავშირის მკურნალობის დამატებითი გამოყენება უზრუნველყოფს სამკურნალო და სარეაბილიტაციო პროცესების გაუმჯობესებას და ავადმყოფების თვითკონტროლის დონის ამაღლებას.

NEPHROPATHY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: DOES A SIGNIFICANT RISK EXIST?

¹Rekalov D., ³Prytkova A., ²Kulynych R., ⁴Protsenko G., ⁵Protsenko V.

¹Zaporizhzhia State Medical University, Department of Internal Diseases-3; ²Department of pharmacology;
³Communal Utility “Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital” of Zaporizhzhia Regional Council Hospital,
Department of Rheumatology; ⁴National Scientific Center “M.D. Strazhesko Institute of Cardiology,
MAS of Ukraine Ukraine”, Department of Myocardial Diseases and Clinical Rheumatology, Kyiv;
⁵Ukrainian National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Rheumatoid arthritis (RA) is autoimmune disease which is characterized by chronic inflammation and formation of irreversible organic changes in the joints.

The systemic inflammatory process in the body is maintained primarily by synovial tissue macrophages, which produce the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) with higher the detection of this marker as inflammatory activity grows. TNF- α mediates the production of the osteoprotegerin ligand (osteoclast differentiation factor), adhesion molecules, metalloproteinases, collagenases, chemokines and prostaglandins increase. Osteoprotegerin mediates the resorption of bone tissue in the affected joints [2,4,5,7,9,11].

RA is characterized by the defeat not only of the joints, but also of other organs and systems, particularly, skin, lungs, heart, blood vessels, kidneys, eyes, hematopoietic organs. Nephropathy is currently the leading symptomatic complex of RA, having a 36 to 73% occurrence frequency, being the third world widespread reason for kidney damage. Renal pathology is a prognostic criterion of disease severity, determining further prognosis and outcome of the disease. The development of renal insufficiency, as a rule, is the main cause of the fatal outcome of RA without possibility of regular hemodialysis to such patients. Complications of this situation are the low level of diagnosis of nephropathy in the patients with RA - only in every

second patient the pathology of the kidneys is determined clinically before autopsy results.

In RA the etiological factors of kidney damage can have the following features. First of all, nephropathy can be a clinical manifestation of RA. Second, the development of such systemic complications as amyloidosis, leads to the formation of renal failure. And the third factor of nephropathy is the toxic effect of a number of anti-inflammatory drugs used in RA treatment, which, moreover, have a pronounced antiaggregant effect, which significantly affects the system hemostasis and nephrons blood supply.

Nephrosclerosis is formed as a result of rheumatoid nephropathy, with sharp reduce of nephrons quantity, which can fully carry out their function, eventually leading to chronic renal failure. This complication of RA determines corresponding therapeutic approach and diagnostic criteria [1]. Chronic autoimmune inflammation leads to micro-circulatory changes, violating blood rheological qualities, and forms endothelial inflammatory reaction, leading to renal arteries vasculitis [3].

Serum creatinine, glomerular filtration rate, serum electrolyte concentrations dynamics are diagnostic criteria of renal decompensation with RA background. Severe RA is often associated with nephropathy [14].

The detailed study of the pathogenic features, clinical manifestations and therapeutic approaches to kidney damage in the background of RA is an important and timely issue of contemporary rheumatology. Up-to-date reference data is rather often contradictory and not unambiguous, thus, determining the relevance of the problem.

Our study aimed at assessing the pathophysiological relations between activation of cell-mediated immunity (tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inflammatory cytokines) and renal dysfunction in the patients with early RA.

Material and methods. Data from 35 early RA patients (duration of symptoms below 12 months) in the mean age of 50,71 \pm 2,25 years (ranged 18 – 76 years, 80% of women) with mean duration of the disease 9,21 \pm 0,43 months by the study initiation was analyzed. Concomitant pathologies potentially capable to affect the studied parameters (i.e., arterial hypertension) were the exclusion criteria (see below).

Inclusion Criteria

1. Adult male or female, at least 18 years old.
2. Diagnosis of RA for \leq 12 months who also fulfill the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA.
3. Naïve to csDMARDs.
4. \geq 1 bone erosion on x-ray (by local reading) OR in the absence of documented bone erosion, both positive rheumatoid factor (RF) and positive anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP).
5. Stable dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen less than 4 weeks.
6. Subjects must voluntarily sign and date an informed consent, approved by an Independent Ethics Committee (IEC)/Institutional Review Board (IRB), prior to the initiation of any screening or study-specific procedures.

Exclusion Criteria

1. Prior exposure to any csDMARDs or bDMARD(s).
2. History of inflammatory joint disease other than RA (including but not limited to gout, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis, reactive arthritis, overlap connective tissue diseases, scleroderma, polymyositis, dermatomyositis, fibromyalgia [currently with active symptoms], or any arthritis with onset prior to age 17 years). History of secondary Sjogren's Syndrome is permitted.
3. Female who is pregnant, breastfeeding or considering becoming pregnant during the study.
4. Male subject who is considering fathering a child or donating sperm during the study.
5. Any active or recurrent viral infection that, based on the Investigator's clinical assessment, makes the subject an unsuitable candidate for the study, including hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV), recurrent or disseminated (even a single episode) herpes zoster, disseminated (even a single episode) herpes simplex, or known history of human immunodeficiency virus (HIV).
6. Subject has active TB.
7. History of any kidneys disease.
8. History of clinically significant medical conditions that can relate on kidneys function.
9. History of clinically significant drug or alcohol abuse within the last 6 months.
10. History of gastrointestinal perforation less than 6 weeks before start treatment.
11. Subject has been a previous recipient of an organ transplant.
12. History of any malignancy except for successfully treated NMSC or localized carcinoma in situ of the cervix.
13. Infection(s) requiring treatment with parenteral anti-infectives within 30 days prior the treatment.
14. Laboratory values meeting the following criteria within the Screening period:
 - Serum aspartate transaminase (AST) $> 2 \times$ ULN
 - Serum alanine transaminase (ALT) $> 2 \times$ ULN
 - Total white blood cell count (WBC) $< 2,500/\mu\text{L}$
 - Absolute neutrophil count (ANC) $< 1,500/\mu\text{L}$
 - Absolute lymphocyte count $< 850/\mu\text{L}$
 - Thrombocytopenia or significant anemia.

Urine and blood tests were performed to verify the main kidney function indicators and inflammation cytokines significant interaction.

Most patients had a seropositive variant of RA (for RF, and/or ACCP). The clinical activity of the process was related to "high" according to DAS28 index of activity, with a moderate disruption of the functional status according to the HAQ questionnaire.

At the baseline, 24 patients received non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID's) in the standard dosages, other patients were administered glucocorticoids.

Clinical ranges of TNF- α , C-reactive protein (CRP) were measured in all the patients.

Recombinant human TNF- α (ELISA Kits, R&D Systems (USA)) induces cytotoxicity in the L-929 mouse fibroblast cell line in a dose-dependent manner (orange line on Fig.). Cytotoxicity elicited by recombinant human TNF- α (0.25 ng/mL) is neutralized (green line on fig.) by increasing concentrations of mouse anti-human TNF- α monoclonal antibody (Catalog # MAB610). The ND50 is typically 0.01-0.04 μ g/mL in the presence of the metabolic inhibitor actinomycin D (Fig. 1).

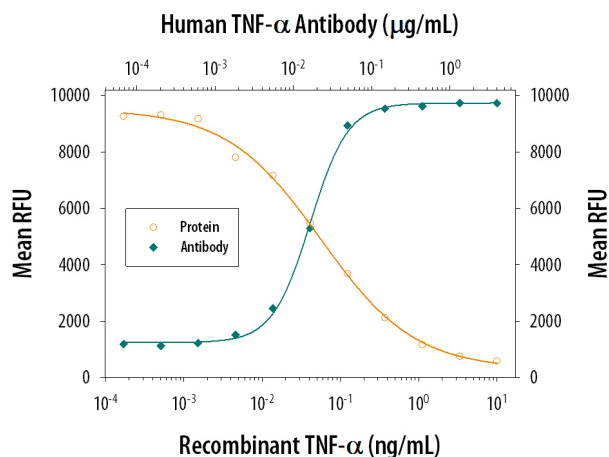


Fig. 1. Cytotoxicity induced by TNF- α and neutralization by human TNF- α antibody

High-sensitivity CRP (hs-CRP) was measured by ultrasensitive solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (Biomerica, USA). The procedure had a sensitivity of 0.1 mg/L. Expected values were classified as: low (<1 mg/L), moderate (1-3 mg/L), and high risk (>3 mg/L).

Pharmacokinetic data analysis of albumin and β 2-microglobulin urine excretion was examined by ELISA, using the kits of DRG International, Inc. (USA) according to the provided instructions. Albumin and β 2-microglobulin ELISA test is based on the principle of a solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The assay system utilizes a monoclonal anti- β 2-microglobulin antibody and anti-albumin antibody for solid phase immobilization (on the microtiter wells). A sheep anti- β 2-microglobulin antibody and anti-albumin antibody is in the antibody-enzyme (horseradish peroxidase) conjugate solution. The diluted test sample is allowed to react first with the immobilized antibody for 30 minutes at 37°C. The sheep anti- β 2-microglobulin-HRPO and anti-albumin-HRPO conjugate is then added and reacted with the immobilized antigen for 30 minutes at 37°C, resulting in the β 2-microglobulin and albumin molecules being sandwiched between the solid phase and enzyme-linked antibodies. The wells are washed with water to remove unbound labeled antibodies. A solution of TMB is added and incubated for 20 minutes at room temperature, resulting in the development of a blue color. The color development is stopped with the addition of 1N HCl, changing the color to yellow. The concentration of β 2-microglobulin and albumin are directly proportional to

the color intensity of the test sample. Absorbance is measured spectrophotometrically at 450 nm.

The albumin-creatinine (A/C) ratios of the urine morning portion and the glomerular penetration index (GPI), reflecting the average concentration of albumin in the glomerular ultrafiltrate, were calculated by the formula: $GPI = P \times V / GFR$, where P is the concentration of excreted albumin in urine (mg/l); V - minute diuresis (ml/min). The concentration of creatinine in serum and urine was determined by a unified method using the color reaction Jaffe (Popper method).

The GFR was calculated using the Cockcroft-Gault formula:

$$\frac{[140 - \text{age (years)}] \times [\text{weight (kg)}]}{72 \times \text{serum_creatinine (umol/l)}} \times 88$$

An analysis of the normality of the distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk (W) criterion. Data are presented as an average and standard error of representativeness of the sample mean ($M \pm m$) or median and interquartile range - 25-75 percentiles (Me (Q25; Q75)).

To assess the effect of RA activity on the risk of nephropathy (albuminuria level), we performed a variance analysis in a one-factor scheme. To assess the presence of varying degrees of severity of a potential statistically significant relationship between the studied indicators under the condition of normal distribution of data, single-factor analysis of variance was used to establish not only the existence of a relationship between the characteristics studied, but also the direction and severity of the effect of various factors on the response of the dependent variable - the amount of urine albumin excretion in RA. As per Analysis of Variation (ANOVA), the activity of inflammatory process was considered as a grouping (factorial) feature, and an effective indicator, affected by an independent determinant (or as a consequence of a change in an independent argument), and measure reflecting the severity of renal glomerular impairment - the level of albuminuria.

To determine the relationship between a set of independent factors and a dependent variable, a multiple step-by-step regression analysis procedure was used (a stepwise sequential elimination method by removing from a predefined set of variables one that had the smallest partial multiple correlation coefficient).

Fisher's exact test with the analysis of conjugacy tables was used for comparison of the groups by the qualitative trait, as well as in the study of the frequency of occurrence of the indicators.

The results of the study were processed using the statistical package of the licensed program "STATISTICA® for Windows 6.0" (StatSoft Inc., # AXXR712D-833214FAN5), as well as "SPSS 17.0" and "Microsoft Excel 2010". For all types of analysis $p < 0.05$ was considered as a statistically significant difference.

Results and their discussion. By ANOVA, the evaluated coefficient of determination, statistically significantly determined more than 38% of the cumulative variation

in the value of the indicator characterizing the presence and severity of nephropathy according to the albuminuria marker ($p < 0,05$). A fairly high value of the F-ratio index 21,33 was reported, as well as the presence of a close reliable functional relationship between the degree of RA activity and the risk of nephropathy development. This is evidenced by a rather high index of the calculated empirical correlation ratio (0.54), indicating a pathogenic relationship between these signs of the pathological process.

The data obtained in the process of regression analysis (Fig. 2) confirms the relationship between urine excretion of microglobulin degree and TNF- α expression, most adequately characterized by the logarithmic regression model: $MGU = -481 + 937 * \log_{10}(TNF-\alpha)$ at $F=11.7$, $p < 0.01$. This result indicates that the level of the leading inflammatory marker of the immune system, reflecting the activity of the systemic inflammatory process, according to the calculated logarithmic equation, determines more than 25% of the total dispersion of the leukocyte count ($R=0.51$, $R^2=0.26$, normalized $R^2=0.23$ for $p < 0.05$).

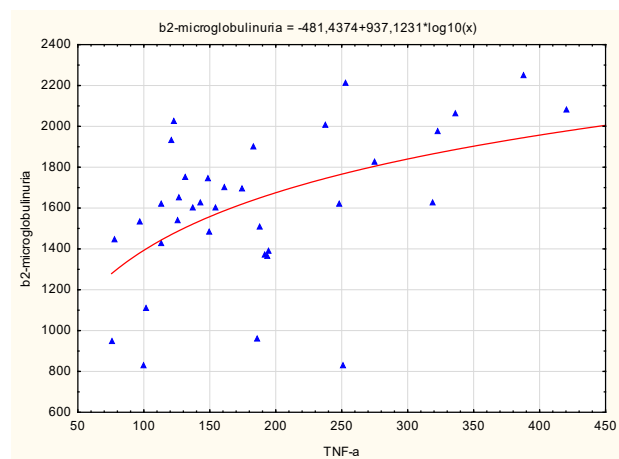


Fig. 2. Regression analysis data of the relationship between the microglobulin urine and TNF- α ranges

In general, an insignificant dispersion of the microglobulin urine index from the approximation curve was determined. With respect to the constant, we have statistically valid data to state that the obtained value of 481, which must be summarized in the presented equation, is necessary even if we consider not this limited population presented in our

work, but a much larger set of subjects with RA. This is confirmed by T-statistics data: $t=4.18$, $p < 0.05$.

If in the indicated transcendental expression of the base of the presented logarithm is 10 (decimal logarithm), then it can be noted that at a TNF- α value of more than 250 pg/ml, hyper- β_2 -microglobulin urine was observed in 100% of patients (Fig. 2). The dependence described indicates that the dynamics of the manifestation of tubular disorders in RA is characterized by progressive deterioration, depending on the degree of expression of TNF- α . The greatest increase in function (change in the value of microglobulinuria) is noted at a segment from 200 to 350 pg/ml (the argument is “TNF- α value”). The result obtained is an important diagnostic and pathogenic predictor of nephropathy development in connection with systemic cytokine activation [10].

For greater clarity, we calculated the MGU level values separately by the quartiles of the TNF- α value (Table 1).

Graphically, the differences in the initial data of β_2 -MGU, depending on the gradation in quartiles of the TNF- α , were as follows (Fig. 3).

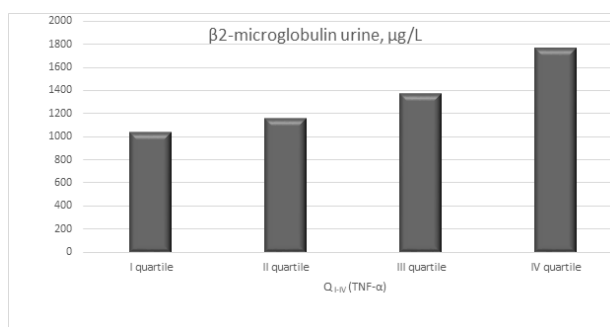


Fig. 3. The value of β_2 - microglobulin urine as a function of the ranking of TNF- α quartiles

The results show that the highest excretion of β_2 -microglobulin in the urine was observed in the group of patients with the maximal values of the key TNF- α cytokine.

At the next stage, we divided all the patients into 2 groups (50 TNF- α percentages, rounded off to 170 pg/ml) and analyzed the nephropathy marker values depending on the initial values of the TNF- α inflammatory indicator. The data are presented in Table. 2.

Table 1. The value of β_2 - microglobulin urine in quartiles of the TNF- α value ($Me(Q_{25}; Q_{75})$)

β_2 - MGU unit of measurement	I quartile (Q_{25} , TNF- α less than 123,17 pg/ml, n=9)	II quartile (Q_{25} - Q_{50} , TNF- α 123,17–169,39 pg/ml, n=9)	III quartile (Q_{50} - Q_{75} , TNF- α 169,39 – 247,63 pg/ml, n=9)	IV quartile (Q_{75} , TNF- α more than 247,63 pg/ml, n=8)
	1	2	3	4
The urine β_2 -microglobulin excretion, $\mu\text{g/l}$	1048 (780 – 1227)	1160 (1020 – 1452)	1379 (1322,5 – 1475,5)*	1770 (1427,25 – 1929)* #

note: * - $p < 0.05$ when compared to patients in subgroup 1;

- $p < 0.05$ when compared to patients from 2 subgroups

Table 2. Differences in the renal function features in the patients with early RA depending on the TNF- α expression (M \pm m (95%- confidence interval))

Indicator, units of measure	Patients with RA (n=35)			The level of significance of differences between groups
	The TNF- α level less than the median 170 pg/ml (n=18)	The TNF- α level higher than the median 170 pg/ml (n=17)	In general, for the group (n=35)	
GFR Cockcroft-Gault, ml / min	135,66 \pm 4,15	121,58 \pm 5,55	129,54 \pm 3,95	p<0,05
Albuminuria, mg/L	70,48 \pm 15,09 (40,3-100,67)	124,27 \pm 15,02 (94,22-154,31)	70,48 \pm 15,09 (40,3-100,67)	p<0,05
β_2 -microglobulinuria, μ g/L	983,28 \pm 72,39 (758,5-1128,06)	1438,53 \pm 100,21 (1238,11-1638,95)	1283,28 \pm 72,39 (1138,5-1428,06)	p<0,05
The ratio of albumin / creatinine urine, mg/g creatinine	38,79 \pm 3,8 (31,2-56,39)	95,93 \pm 14,9 (71,13-110,73)	83,83 \pm 9,63 (64,58-103,09)	p<0,05
Glomerular penetration index, mg/l	0,42 \pm 0,04 (0,34-0,5)	1,23 \pm 0,24 (0,74-1,72)	0,81 \pm 0,14 (0,54-1,09)	p<0,05

Table 3. Table of the contingency of Microalbuminuria, with increasing cytokine TNF- α activity

Factor	No. of patients with MAU, pers.	No. of patients without MAU, pers.	Total, pers.
TNF- α is less than 250 pg/ml	2	25	27
TNF- α is more than 250 pg/ml	6	2	8
			35

Table 4. Criteria for assessing albuminuria significance depending on the effect of TNF- α overexpression

Criterion	Value	Significance
Criterion χ^2	15,991	p<0,01
Criterion χ^2 with the Yates correction	12,34	p<0,01
Criterion χ^2 with the likelihood correction 14,372 p<0,01		
Fisher's exact test (two-sided)	0,00043	p<0,05
The minimum value of the expected phenomenon is 1.83		

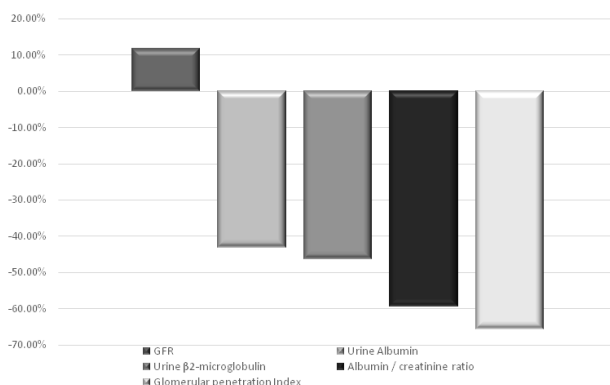


Fig. 4. Differences in values of nephropathy markers in the patients with early RA, depending on TNF- α level

The statistical significance, directivity and magnitude of differences in the patients with RA and high level of TNF- α expression compared to the subgroup with a TNF- α level below 170 pg / ml is clearly shown in Fig. 4.

Based on the results obtained, individuals with TNF- α values elevation showed more significant changes in kidneys functional status. It was noted that the level of GFR was lower in 1st subgroup by 12% (p <0.05). The degree of albumin and β_2 -microglobulin urine excretion also proved to be significantly higher (43.28% and 46.3%, respectively) in individuals with excessive TNF- α expression. A similar dynamics was observed for A/C ratios and GPI (the differences were 59.56 and 65.85%, respectively). These changes indicate a reliable pathogenic conjunc-

gation of the inflammatory processes in RA and markers of renal dysfunction in the process of formation of nephropathy.

In order to test the hypothesis of a connection between these two signs (MAU and TNF- α), we analyzed the conjugacy table using the exact Fisher test (Table 3).

The analysis shows that in individuals with TNF- α level above 250 pg/ml the number of recorded cases of microalbuminuria was significantly higher compared to those with a lower TNF- α levels (Table 4).

A distinctive feature of nephropathy was its latency, with almost complete absence of significant clinical symptoms, such as hematuria, acute anuria or edema. Nephropathy in the patients with early RA is associated with the main pathology severity, as well as the prognosis and general outcome.

The literature data indicates that in early RA, both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines are activated simultaneously. It can be assumed that the goal of such mutually opposite activation of the systemic reaction of the organism is necessary, first of all, for limitation of inflammation activity. Accordingly, presence of certain equilibrium between antagonizing cytokines determines the disease features and outcome of the entire autoimmune inflammatory process.

In terms of vascular changes in early RA, angiogenesis activation and resulting hypervascularization is noted in connection with an increase in the production of certain pro-inflammatory cytokines and angiogenesis stimulants. These markers have a significant clinical and prognostic value in the circumstances of RA and especially in nephropathy. It was noted that the cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and IL-8 can stimulate the formation of proangiogenic molecules (TGFP) [14]. This pathogenic feature of autoimmune inflammatory process with this pool cytokines hyperproduction determines the debut of RA as of synovitis. In the later future we usually observe the involved in the pathological process bone and cartilaginous tissue destruction.

Our data also confirms the theory of activated T-lymphocytes effect of cellular immune system on joints structural formations. A key feature of RA early stages is the different specific gravity of "functional" (T-cell-macrophage) and autonomous synovial-associated mutations, being the mechanisms of rheumatoid synovitis. The severity of vasculitis in early RA depends on which vessel is involved in the pathological process (localization, diameter, extent, quantity, etc.). The severity of destructive process within vascular wall determines the clinical and prognostic markers of early RA. The higher are the levels of such inflammatory process activity indices, as ESR, CRP, fibrinogen, γ -globulins of blood, the more actively will the destruction of joint surfaces progress. The main clinical and laboratory feature of early RA is characterized by these markers normal values. It is noted that such changes as a decrease in GFR, tubular dysfunction, disruption of electrolytes are markers of renal dysfunction.

We identified that the most common change in renal function in early RA patients is the variety in GFR by MDRD and by Cockcroft-Gault, which fully reflect renal dysfunction. In addition, microalbuminurias also an important criterion in terms of amyloidosis verification.

We performed standard testing of kidneys function: serum creatinine evaluation, proteinuria and microalbuminuria ranges, GFR by the MDRD or Cockcroft-Gault.

We consider that determination of early signs of renal dysfunction is an obligatory criterion while examining patients with RA due to frequent subclinical course of kidney damage in the absence of pronounced clinical and laboratory changes. But this absence does not exclude presence of reduced renal perfusion and glomerular ischemia, which ultimately leads to chronic renal failure development.

On the base of early clinical markers of renal dysfunction in the background of RA we can comprehensively verify renal function changes before the signs of advancing severity and decompensation of this chronic disease. The theoretical and practical significance of the revealed combinations of permanent associations between the manifestations of renal dysfunction is very strong, leading to joints chronic inflammatory disease progression. The multifactor approach we have described in terms of diagnosing kidneys functional disorders in accordance with the anatomical and functional classes of RA and disease course features contributes to improving quality and accuracy in predicting RA outcomes with the possibilities of its unfavorable progression active prevention.

The use of biologic drugs has been linked with the paradoxal development of systemic and organ specific autoimmune processes. The aim of this study was to describe the features of biologics-induced autoimmune renal disorders (AIRD) through a systematic review and a cohort study of 707 adult patients affected with Rheumatoid Arthritis (RA), Ankylosing Spondylitis (SA) and Psoriatic Arthritis (PsA) [12]. The literature search identified 2687 articles of which 21 were considered relevant for the present study, accounting for 26 case reports. The cohort analysis retrieved 3 cases. According to clinical manifestations and kidney histology the identified AIRD cases were classified as: a) glomerulonephritis associated with systemic vasculitis (GNSV), b) glomerulonephritis in lupus-like syndrome (GNLS), c) isolated autoimmune renal disorders (IARD). Twenty-two out of 29 cases with AIRD were reported in the patients affected by RA, 5 in AS and 2 in PsA. The biologic drug most frequently associated with development of AIRD was Etanercept (15 cases, 51.7%), followed by Adalimumab (9 cases, 31.0%) and Infliximab (3 cases, 10.3%) while Tocilizumab and Abatacept were reported in 1 case (3.4%) for each. Thirteen out of 29 (44.8%) cases were classified as affected by IARD, 12 (41.3%) as GNSV and 4 (13.9%) as GNLS. Worse prognosis was associated with GNSV and lack of biologic withdrawal. Although rare, AIRD may be life-threatening and may lead to renal failure and death. If

AIRD occurs, biologic drugs must be stopped and patient should be treated according to clinical manifestations and kidney biopsy findings.

Rheumatoid arthritis, a prototypic systemic autoimmune inflammatory condition, confers an increased risk of chronic kidney disease (CKD). This study aimed to examine the combined effects of CKD in RA patients [12]. In this retrospective evaluation of 428 RA patients, CKD was defined as an estimated glomerular filtration rate of <60 mL/min/1.73 m² and/or positive dipstick tests for proteinuria of ≥ 3 months duration. C-reactive protein (CRP) was used as an inflammation marker, and a high CRP level was defined as a mean CRP value of ≥ 0.57 mg/dL during the first 6 months of follow-up. Patients were categorized as follows: non-CKD with low CRP, non-CKD with high CRP, CKD with low CRP, and CKD with high CRP. During a median follow-up of 89 months, 67 patients (16%) had CKD. Using patients with non-CKD and low CRP as a reference group, the adjusted hazard ratios (HR, 95% confidence interval) for patients with CKD/low CRP and 9.71 (3.27–31.97) for those with CKD/high CRP.

Although chronic kidney disease (CKD) may constitute a chronic inflammatory state indicated by elevated inflammatory mediators such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), the impact of anti-TNF- α therapy on progression of CKD in the patients with rheumatoid arthritis (RA) is unclear [6]. Seventy patients with RA and CKD were retrospectively analyzed. Outcomes were evaluated using the difference in the annual change of estimated glomerular filtration rate (eGFR) between patients treated with anti-TNF- α or without. Anti-TNF- α therapy significantly decreased disease activity score (DAS) 28 from 5.32 ± 0.78 to 3.59 ± 0.85 ($p < 0.001$). There was a tendency toward stabilization of eGFR after a mean of 2.9 ± 1.1 years from 50.3 ± 8.4 mL/min/1.73 m² to 54.5 ± 16.0 mL/min/1.73 m² in the patients received anti-TNF- α therapy along with decreased DAS28 ($p = 0.084$). Conversely, eGFR decreased significantly in the patients not receiving anti-TNF- α therapy after a mean of 2.8 ± 1.7 years from 52.6 ± 7.5 mL/min/1.73 m² to 46.5 ± 11.5 mL/min/1.73 m² ($p = 0.041$) without significant DAS28 change ($p = 0.078$). The annual change of eGFR was significantly different between patients treated with anti-TNF- α drugs and without (2.0 ± 7.0 mL/min/1.73 m²/year vs. -1.9 ± 4.0 mL/min/1.73 m²/year; difference in mean vs. -3.9 ± 7.3 mL/min/1.73 m²/year; $p = 0.006$). Use of anti-TNF- α drugs was significantly associated with positive annual change of eGFR in multivariate logistic regression analysis ($p = 0.019$). Among patients with RA and CKD, treatment with anti-TNF- α drugs was associated with less renal function decline. Anti-TNF- α drugs may be beneficial for managing RA combined with CKD.

Kidneys proximal tubules carry out dominant function in the excretion of different enzymes in the urine. These enzymes can be used as markers for secondary renal damage under the influence of different diseases, medicines,

and toxins. The aim of this study was to evaluate the values of alanine aminopeptidase (AAP), gamma-glutamyl transferase (gamma-GT), and beta2 microglobulin (beta2m) in urine of patients with untreated rheumatoid arthritis (RA) and to define the possible association between untreated rheumatoid arthritis and tubular function at the brush border region [13]. A kinetic assay for AAP, standard methods by the International Federation for Clinical Chemistry (IFCC) for gamma-GT and Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA), (Abbott A(x)SYM System) for the determination of beta2m in urine of 70 participants (35 untreated RA patients and 35 healthy volunteers (HC)) were used. From the total of 35 RA patients, AAP enzymuria was found in 24 patients with test sensitivity (68.57%), gamma-GT in 16 patients with test sensitivity (45.71%), while the presence of urinary beta2m was found in a very low percentage of cases. Out of 18 rheumatoid factor (RF) negative patients, 14 patients were AAP and 10 patients were gamma-GT positive, while the presence of beta2m in urine was not detected. Among 17 RF positive RA patients, the presence of AAP and gamma-GT was noticed in 10 and 6 patients, respectively, while the presence of beta2m in urine was not detected. In conclusion, AAP had a higher sensitivity than gamma-GT and beta2m in detection of asymptomatic renal lesions in untreated RA.

Conclusions.

1. Renal dysfunction occurred in the majority of patients with early RA at the baseline reflecting decrease in GFR and albumin excretion increase, being definitely connected with inflammation severity.

2. Reliable correlation ($r = 0.51$, $p < 0.05$) between beta2-microglobulinuria and TNF- α levels was clearly shown, revealing the relationship described by the formula $MGU = -481 + 937 \times \log_{10}(\text{TNF-}\alpha)$ as per regression analysis.

3. The severity of tubular damage in early RA is associated with TNF- α expression, especially in the patients with TNF- α above 250 pg/ml, when microalbuminuria rates were significantly higher ($p = 0.00043$).

REFERENCES

1. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы // Практическая медицина 2014; №4(80), том1: 125-130.
2. Chiu H.Y., H.L. Huang, C.H. Li Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications - A National Population-Based Cohort Study // PLoS One. 2015; 10(9):e0136508.
3. Faisal R., L. Shinwari, T. Jehangir. Comparison of the Therapeutic Effects of Thymoquinone and Methotrexate on Renal Injury in Pristane Induced Arthritis in Rats // J Coll Physicians Surg Pak. 2015; 25(8): 597-601.
4. Hashimoto A., Y. Kanisawa, A. Fujimi et al. Thrombocytopenia and Anemia with Anti-c-Mpl antibodies Effectively Treated with Cyclosporine in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Chronic Renal Failure // Intern Med. 2016; №55(6): 683-687.
5. Isaacs J.D., A. Zuckerman, S. Krishnaswami et al. Changes in serum creatinine in the patients with active rheumatoid arthritis

- tis treated with tofacitinib: results from clinical trials // *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(4): 158.
6. Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease // *Rheumatol Int.* 2015; 35(4):727-34.
7. Kizaki K., Yamashita, T. Hayashi et al. Infliximab is equivalently suppressing oxidative stress compared to tocilizumab among well-controlled patients with rheumatoid arthritis // *Int J Rheum Dis.* 2016.
8. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis // *J Cardiol.* 2017 29; S0914-5087(17).
9. Kohara M., S. Takeda, T. Miki et al. Development of Acute Pericarditis Associated with New-onset Rheumatoid Arthritis in a Diabetic Patient with Renal Impairment: The Elusive Nature of Uremia // *Intern Med.* 2016; №55(8). 955-959.
10. Orosa B., S. Garcia, C. Conde. The autotaxin-lysophosphatidic acid pathway in pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Eur J Pharmacol.* 2015; 765: 228-233.
11. Park J.S., M.C. Park, Y.B. Park et al. Concurrent use of methotrexate and celecoxib increases risk of silent liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients with subclinical reduced kidney function // *Clin Rheumatol.* 2014; 33(10): 1415-1423.
12. Piga M, Chessa E, Ibba V, Mura V, Floris A, Cauli A, Mathieu A. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort // *Autoimmun Rev.* 2014; 13(8):873-9.
13. Spasovski D, Masin-Spasovska J, Nada M, Calovski J, Sandevska E, Osmani B, Sotirova T, Balkanov S, Dukovski D, Ljatifi A, Spasovski G. Diagnostic value of brush border enzymes of the proximal renal tubules in rheumatoid arthritis // *Clin Lab.* 2011; 57(5-6):305-14.
14. Yukawa N., T. Mimori. Hematologic, biochemical, and immunological tests in clinical practice of rheumatoid arthritis // *Nihon Rinsho.* 2013; №71(7): 1178-1182.

SUMMARY

NEPHROPATHY IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: DOES A SIGNIFICANT RISK EXIST?

¹Rekalov D., ³Prytkova A., ²Kulynych R.,
⁴Protsenko G., ⁵Protsenko V.

¹Zaporizhzhia State Medical University, Department of Internal Diseases-3; ²Department of pharmacology; ³Communal Utility "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council Hospital, Department of Rheumatology; ⁴National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, MAS of Ukraine Ukraine", Department of Myocardial Diseases and Clinical Rheumatology, Kyiv; ⁵Ukrainian National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Objective of the study layed in assessment of the pathophysiological relation between cell-mediated immunity (tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inflammatory cytokine) activation and renal dysfunction in the patients with early rheumatoid arthritis.

We analyzed the data from 35 early rheumatoid arthritis (RA) patients of average age of 50,71 \pm 2,25 years (ranged 18-76 years, 80% of women) with 9,21 \pm 0,43 months mean duration of the disease by the time of the study initiation. Urine and blood tests were performed to verify the main indicators of kidney function and inflammation cytokines significant interaction.

All signs of renal dysfunction at the baseline in the patients with early RA were associated with glomerular filtration rate decrease and excretion of urine protein increase. Dynamics of albuminuria, according to the analysis of variance for one-factor scheme, were significantly determined by the state of disease activity, reflecting the severity of joint damage. High urine β -2-microglobulin level was significantly associated with the expression rate of main inflammatory cytokines as per binary regression analysis.

The obtained dependence showed the dynamics of expression of tubular disorders in early RA with a progressive deterioration which did associate with the levels of TNF- α expression, and variety of the urine microglobulin rates in the interval 200–350 μ g/L. Reliable correlation ($r=0.51$, $p<0.05$) between beta-2-microglobulinuria and TNF- α levels was clearly shown, revealing the relationship described by the formula $MGU = -81 + 937 \times \log_{10}(TNF-\alpha)$ as per regression analysis. The severity of tubular damage in early RA is associated with TNF- α expression, especially in the patients with TNF- α above 250 pg/mL, when microalbuminuria rates were significantly higher ($p=0.00043$). We identified robust data that in the early RA patients with high TNF- α , the number of reported cases of microalbuminuria was significantly higher than in those with low levels.

Keywords: beta-2-microglobulinuria, early rheumatoid arthritis, regression analysis, tumor necrosis factor- α , nephropathy.

РЕЗЮМЕ

РИСК РАЗВИТИЯ НЕФРОПАТИИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

¹Рекалов Д.Г., ³Прыткова А.В., ²Кулинич Р.Л.,
⁴Проценко Г.А., ⁵Проценко В.В.

¹Запорожский государственный медицинский университет, департамент внутренних болезней-3; ²департамент фармакологии; ³Запорожский региональный госпиталь, департамент ревматологии; ⁴Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. М.Д. Стражеского» НАМН Украины, Киев; ⁵Национальный институт рака, Киев, Украина

Поражение почек ассоциируется с тяжелым течением ревматоидного артрита (РА), что диктует необходимость мониторинга функции почек у больных,

обуславливает научный интерес к нефрологическим проблемам при РА. Исследования, посвященные изучению патологии почек у больных РА, отражающих влияние клинических, лабораторных и инструментальных данных на формирование почечной дисфункции малочисленны либо противоречивы, что определяет актуальность изучения данной проблемы.

Целью исследования явилось изучение патофизиологической сопряженности активации цитокинового звена иммунитета – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и нарушения функционального состояния почек у больных в дебюте ревматоидного артрита.

В исследование включены 35 больных ранним РА и продолжительностью симптомов заболевания не более 12 месяцев. Возраст пациентов составил, в среднем, $50,71 \pm 2,25$ (18-76 лет), 28 (80%) из них женщины, средняя продолжительность заболевания на момент первичного исследования составила $9,21 \pm 0,43$ месяца.

При первичном обследовании у изучаемых пациентов с ранним РА выявлена ренальная дисфункция, которая проявляется в снижении скорости

клубочковой фильтрации и повышении экскреции микропротеинов с мочой. Динамика альбуминурии, согласно данным дисперсионного анализа по однофакторной схеме, достоверно указывает на степень активности заболевания, отражающую выраженность суставного воспаления. Гипербета-2-микроглобулинурия оказалась статистически значимо взаимосвязана с уровнем экспрессии ключевого цитокина – ФНО- α согласно бинарного регрессионного анализа, причем взаимосвязь носила логарифмическую зависимость.

Полученная зависимость свидетельствует, что динамика выраженности тубулярных нарушений при РА характеризуется прогрессивным ухудшением в зависимости от степени выраженности экспрессии ФНО- α , причем наибольший прирост функции (изменение величины микроглобулинурии) отмечается на отрезке от 200 до 350 пг/мл уровня ФНО- α . Согласно критерию χ^2 , у лиц с ФНО- α более 250 пг/мл количество регистрируемых случаев микроальбуминурии достоверно больше, нежели при меньшем уровне ФНО- α ($p < 0,01$).

რეზიუმე

ნეფროპატიის განვითარების რისკების განსაზღვრა ადრეული რევმატოიდული არტრიტის შემთხვევაში

¹დ. რეკალოვი, ³ა. პრიტკოვა, ²რ. კულინიჩი, ⁴გ. პროცენკო, ⁵გ. პროცენკო,

¹ზაპოროჟიეს სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, შინაგან სნეულებათა დეპარტამენტი; ²ფარმაკოლოგიის დეპარტამენტი; ³ზაპოროჟიეს რეგიონლური ჰოსპიტალი, რევმატოლოგიის დეპარტამენტი; ⁴უკრაინის მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო მეცნიერების ეროვნული სამეცნიერო ცენტრი “მ. სტრაჟევსკის სახ. კარდიოლოგიის ინსტიტუტი”, კიევი; კიბოს ეროვნული ინსტიტუტი, კიევი, უკრაინა

თირკმელების დაზიანება ასოცირდება რევმატოიდული არტრიტის (რა) მძიმე მიმდინარეობასთან, რაც მოითხოვს ავადმყოფების თირკმელების ფუნქციის მონიტორინგს და განაპირობებს განსაკუთრებულ სამეცნიერო ინტერესს. რა-ს დროს ნეფროლოგიური პრობლემების შესახებ არსებული ლიტერატურული მონაცემები აღნიშნული საკითხის მიმართ მეტად მცირეა, რაც მიუთითებს ამ პრობლემის შესწავლის აქტუალობაზე.

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა იმუნიტეტის ციტოკინური რგოლის – სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის – სნფ- α და თირკმელების ფუნქციური დარღვევის პათოფიზიოლოგიური თანხვედრის შესწავლა ავადმყოფებში რევმატოიდული არტრიტის დასაწყისში.

კვლევაში ჩართული იყო 35 ავადმყოფი ადრეული რა-თ (დაავადების ხანგრძლივობა არაუმეტეს 12 თვისა), საშუალო ასაკი – $50,71 \pm 2,25$ წ. (18-დან 76 წლამდე), 28 (80%) იყო ქალი, დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა – $9,21 \pm 0,43$ თვე.

ავადმყოფთა პირველადმა შესწავლამ გამოავლინა, რომ ადრეული რა-თ ავადმყოფებს ახასიათებს რენალური დისფუნქციის ნიშნები, რაც გამოიხატება ბოჭკოვანი ფილტრაციის სისწრაფის დაქვეითებით და შარდით მიკროპროტეინების ექსკრეციით. დისპერსიული ანალიზის მონაცემების და ერთფაქტორული სქემის თანახმად, ალბუმინურიის დინამიკა სარწმუნოდ განისაზღვრება დაავადების ხარისხის აქტივობით, რაც მიუთითებს სახსრის ანთებაზე. ბინალური რეგრესიული ანალიზის თანახმად, ჰიპერბეტა-2-მიკროგლობულინურია სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად დაკავშირებული აღმოჩნდა საწყისი ციტოკინის - α სიმსივნური ნეკროზის ფაქტორის ექსპრესიის დონესთან. ურთიერთკავშირი ხასიათდებოდა ლოგორითმული დამოკიდებულებით.

გამოვლენილი მონაცემები მეტყველებს ტუბულარული დარღვევების გამოხატვის დინამიკის პროგრესულ გაუარესებაზე სნფ- α ექსპრესიის ხარისხისაგან დამოკიდებულებით, ფუნქციის განსაკუთრებული მატება (მიკროგლობულინურიის მაჩვენებლის ცვლილება) აღინიშნება

სნფ-α 200-350 პგ/მლ-ის მონაკვეთზე. χ^2 კრიტერიუმის თანახმად, პაციენტებში სნფ-α 250 პგ/მლ-ზე უფრო მაღალი მანევრებლით, მიკროალბუმინური-

ის დარეგისტრირებული შემთხვევების რაოდენობა სარწმუნოდ მეტი იყო, ვიდრე სნფ-α-ს უფრო დაბალ დონეზე ($p < 0,01$).

PECULIARITIES OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Mirijanyan G.

Yerevan State Medical University, Healthcare Management and Economics Department, Armenia

In recent years, quality of life (QL) assessment has been widely spread in developed countries for evaluating health care productivity. QL is an integrated characteristic, which gives an opportunity to assess man's physical, emotional and social functions [3,4]. According to WHO health is a physical, mental and social well-being, and not just the absence of disease and physical defect. That's why QL is connected with health and should be regarded as one of the most important postulates of modern medical science, with the help of which one can assess not only man's physical health, but mental as well [2,5]. The method of study of life quality has been widely used in Gastroenterology since 90's of the 20th century. It is important to pay attention to the fact that the number of articles about QL surveys has increased since 2000. The results show that this method has great opportunities in clinical trials and clinical practice.

The assessment of QL in cases of various diseases is an indisputable fact. From the one hand QL survey gives an opportunity to determine how the patient is bearing the disease, from the other hand, it's crucial for solving the problems occurring during treatment. The level of QL can be used as a supporting criterion for the development of individual treatment schemes, effective assessment of treatment, and the efficiency analysis of primary and secondary preventive activities.

SF-36 is most commonly used general questionnaire in gastroenterological practice. QL assessment in gastroenterology is important in the functional pathology of digestive tract, as laboratory-instrumental control has fewer possibilities in the course of the disease, so this method can practically become unique in assessing the effectiveness of therapeutic measures [1,6,7,8].

During Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) low scores of QL are considered to be a serious problem [9]. It has been proved that the quality of life suffers more at this pathology than during stenocardia [11]. During GERD QL pain and physical activity scales are mainly [10].

Hence, the survey of life quality has peculiarities in cases of digest tract diseases and this fact should be taken into consideration for evaluating the effectiveness of preventive and therapeutic measures.

The current study aimed to determine the QL changes in patients with GERD.

Material and methods. Gastroenterology divisions of large multi-profile hospitals had served as the main base, where the optimization issues of the work of the department were processed. Gastroenterological patients' historiography has also been used as a research object.

Patients were selected randomly. The sample consisted of 100 patients with GERD. We also formed control group, which consist of 50 practical healthy patients (without GERD). In case group we formed two subgroups- GERD with Esophagitis and GERD without Esophagitis.

For QL assessment of patients with GERD was used SF-36 questionnaire. SF-36 questionnaire (The Short Form-36) is a commonly used general questionnaire to assess the quality of life of population. It's widely used in Europe and USA. Each scale has been scored 0-100, in which a higher score representing better quality of life. Two parameters of health status are formulated from these- Mental Health (MH) and Physical Health (PH) components. The following subscales were analyzed for the calculation of these two components:

1. physical functioning (FF);
2. role physical functioning (RP);
3. Bodily pain (BP);
4. general health (GH);
5. viability (VT);
6. social functioning (SF);
7. role emotional functioning (RE);
8. mental health (MH).

The data is evaluated using a 100-point scale. In addition, the higher the cumulative value, the higher the QL score.

GerdQ questionnaire consists of 6 questions and is used in GERD diagnosis. If the total score is 8 or higher, the probability of GERD is higher in the patient.

The body mass index was used to estimate the physical development harmony (BMI).

1. Overweight, if $BMI = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$,
2. Obesity at 1st degree if $BMI = 30,0-34,5 \text{ kg/m}^2$,
3. Obesity at 2nd degree if $BMI = 35,0-39,9 \text{ kg/m}^2$,
4. Obesity at 3rd degree if $BMI > 40, \text{ kg/m}^2$.

Statistical analyses of Data were done with the help of Microsoft Excel and 2000 Statistica 6.0 for Windows programs. All data were subjected to analysis of their distribution. Normal distribution testing was done by the following

methods: graphic, Kolmogorof-Smirnov, the significance of Excess and Asymmetric indicators. The calculation of mean values, extensive and intensive indicators, their average mistakes, as well as the assessment of the reliability of different mean values and indices were widely used from medical statistics data with the help of Students T-test.

The relationships between chances and confidence limits have been calculated to detect the risk factors for the GERD. If chances are 0-1 interval, it fits at low risk level, if greater than 1, high risk, if equal to 1, the effect is absent.

Chance ratio=(A*D)/(B*C), where

A those patients who have a disease and risk factor,

B those patients who have a disease, but the risk factor is missing,

C those patients who do not have a disease, but the risk factor exists,

D those patients who do not have a disease and lack the risk factor.

Test Sensitivity = (a / a + b) * 100.

The test specification = (d / c + d) * 100, where a is the correct positive result, b is wrong negative, d is correct negative, c is wrong positive. For the significance of clinical, laboratory-instrumental and functional indicators for early diagnostics and corresponding mathematical modeling of GERD a multiconductive dispersion analysis was carried, the level of informativeness of each of the characteristics was assessed.

Results and their discussion. In case group 58 patients were male and 42 were female. GERD without Esophagitis subgroup included 71 cases, 41 of which were diagnosed in men and 30 in women. The mean age of this subgroup was 35.3±5.2 years. The second clinical subgroup is gastroesophageal reflux, with eosophthalic patients, which consisted of 29 cases. 17 patients in this subgroup were male and 12 female. The mean age of this subgroup was 35,4±5,3 years. Comparing of QL scores of case and control groups presented in Fig. 1.

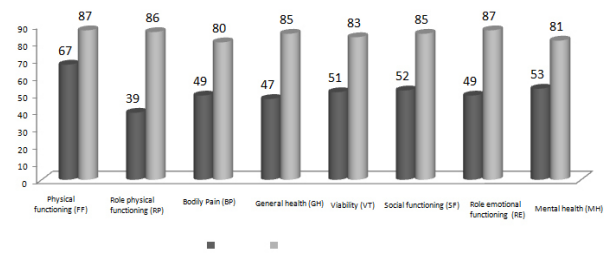


Fig. 1. QL scores of patients with GERD compared with the control group

The most affected subscales of patients with GERD were “Role physical functioning”, “General health”, “Role emotional functioning” comparing with control group according SF-36 questionnaire.

In our research we also studied QL score peculiarities depending on the type of GERD (two subgroups). It has been found that in the case of gastroesophageal reflux without esophagus QL scores were lower than it in the GERD with Esophagitis subgroup (Fig. 2).

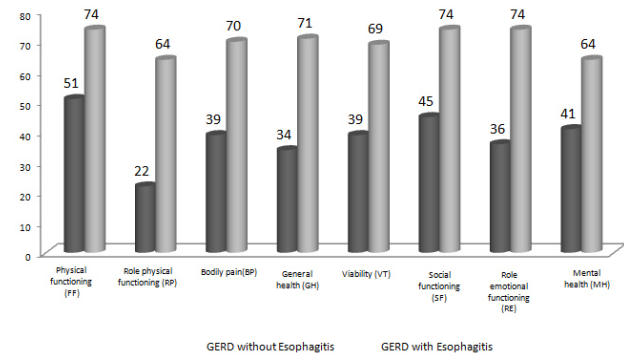


Fig. 2. Features QL scores depending on the type of GERD according to SF-36 questionnaire

In the case of GERD without an esophagus, the most affected were “Role physical functioning” and “Role emotional functioning” subscales. Regardless of the type

Table 1. Data of the SF-36 questionnaires for patients with GERD depended of BMI (Me, Q₂₅-Q₇₅)

SF-36 indicators	Overweight	Healthy weight	P
PF	91 [89, 102]	92 [85, 95]	0,3
RP	98 [74, 121]	120 [73, 128]	0,04
BP	48 [47, 69]	48 [41, 75]	0,8
GH	44 [32, 50]	51 [42, 75]	0,002
	VT 54 [48, 79] 54 [35, 71]		0,05
SF	48 [24, 51]	35 [22, 53]	0,7
RE	98 [31, 101]	98 [32, 99]	0,4
MH	59 [54, 71]	61 [49, 69]	0,3
Physical component	44 [42, 54]	51 [41, 59]	0,04
Psychological component	39 [31, 43]	42 [30, 47]	0,2

Table 2. The assessment of indicators' informativness

Feature	λ Uilksi	Private	F	P
Burns, scores	0.39	0.68	10.9	0.01
Nutritional ghosts, score	0.37	0.81	9.8	0.02
Waist circumference / Hinge circumference	0.36	0.80	5.98	0.01
SF 36 psychological component, score	0.51	0.69	13.56	0.001
Night patchy acid reflux,yes-1, no-2	0.41	0.87	1.98	0.03

Table 3. Calculation of the coefficients of linear function

Feature	1 st group	2 nd group
Burns, scores	9.5	11.5
Nutritional ghosts, score	10.1	17.1
Waist circumference / Hinge circumference	14.1	19.4
SF 36 psychological component, score	0.9	1.54
Night patchy acid reflux,yes-1, no-2	-2.9	-5.98

of subgroup, QL "Bodily pain" and "General health" sub-scale's scores were low.

Thus, based on the data obtained, it can be inferred that the changes of QL during GERD have nosological features; it is more likely to suffer in the case of non-esophageal GERD, besides the description of QL changes patterns is closely connected with psychosomatic equivalent of illness, particularly in the case of depression suffer mental health and role emotional functioning scales, in the case of anxiety, bodily pain and general health scales.

In Table 1 the results of life quality criteria for patients with GERD, depending on the amount of BMI are presented. In the group of overweight, compared with the group of healthy weight, the following scales of QL were lower: role physical functioning (RP), general health (GH) and vitality (VT), which affected the physical component of health state and weight gain obesity group ($P < 0.05$).

According to the survey data, there was no difference between men's and women's QL indicators ($P > 0.05$).

With the growth of the ratio between body circumference and circumference of the hinge, the physical functioning (PF) scale of the SF-36 questionnaires ($r = -0.51$, $P < 0.05$) decreases in the comparable groups ($r = -0.51$, $P < 0.05$). In the group being compared with the increase of BMI ($r = -0.35$, $P < 0.05$) and body circumference ($r = -0.41$, $P < 0.05$) decreases the scale of mental health (MH). The results of the survey did not record a link between the indicators of SF-36 and GerdQ questionnaires ($P > 0.05$).

The evaluation of the QL of younger patients by the SF-36 questionnaires revealed the following correlations: in the study group physical functioning decreased in the case of increased inflammatory processes of mucous membrane PF) ($r = -0.4$, $P < 0.05$), parallel

to the increase in epiphyllial hyperplasia of the inflammatory mucosa in epithelial hypertrophy, social functioning (SF) ($r = -0.6$, $P < 0.05$), as well as role emotional functioning (RE) ($r = -0.4$, $P < 0.05$) decrease in the compared group.

Thus, the quality of life for younger patients with GERD in case of $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ is statistically lower in comparison with the patients with GERD when $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$. With the increase in obesity, the physical functioning of life quality (PF) is reduced. According to the GerdQ questionnaire, GERD $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ symptomatic symptoms of acne reflexes become more vivid and parallel to this increases GerdQ score.

The multivariate discriminant analysis method was used to construct GERD early diagnostic model. Of all the clinical, laboratory-functional indicators studied, 5 were taken into consideration, in case of which $P < 0.05$ (Tables 2,3):

Group 1 - gastroesophageal reflux, without esophagitis (inflammation of mucous membranes), group 2 - gastroesophageal reflux with esophagitis.

Two discrete linear functions have been formed from here:

$$F_1 = -102.7 + 9.5 * X_1 + 10.1 * X_2 + 14.1 X_3 + 0.9 X_4 - 2.9 X_5$$

$$F_2 = -150.7 + 11.5 * X_1 + 17.1 * X_2 + 19.4 X_3 + 1.54 X_4 - 5.9 X_5$$

X_1 burning expression

X_2 ghosts

X_3 body circumference / hinge circumference

X_4 SF 36 psychological component

X_5 presence of night patchy acid reflux

If $F_2 > F_1$, so the patient has GERD.

Conclusion. Patients with GERD, who have $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ have low indicators of QL compared to the group GERD $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, especially health physical component level is low. With the addition of abdominal fat, the level of physical functioning (PF) indicator decreases. In cases of various types of GERD the description of QL scale change patterns is closely connected with psychosomatic equivalent of the illness, particularly in

case of depression, scales of mental health and emotional functioning are affected, in case of anxiety, pain and general health scales are affected. When planning the development of a specialized care system for patients with diseases of the digestive system, take into consideration the specificity of the disease and QL.

REFERENCES

1. Миронов В.И., Дворников Н.В. и соавт. Клинические особенности гастродуоденальных язв у больных пожилого и старческого возраста // Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии. — Н. Новгород : Б.и, 1999. - 88-89.
2. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. — СПб.: «Изд. дом Нева», М.: «ОЛМА-ПИРЕСС Звёздный мир», 2002. — 320.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Возможности метода исследования качества жизни в гастроэнтерологии // Рук-во по исследованию качества жизни в медицине. п/р Ю.Л. Шевченко, 2007.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по изучению качества жизни в медицине. М.-2007.-320с.
5. Шевченко Ю.Л., Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России. Материалы Всеросс. науч.-практ. конф. СПб: - 2000. - С. 3-22.
6. Dimenäs Elof, Svedlund Jan, Wiklund Ingela Gastrointestinal Symptom Rating Scale - Self-Administered Version (GSRS-Self)// GSRS Self © AstraZeneca R&D, 1995.
7. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice. Acta Medico Baltica 1996, 1:70-3
8. Elshstein, N. Kaasaegne gastroenterologia : keerukad ja lahendamata kusimused / N. Elshstein // 9 th Congress of Estonian Society of Internal Medicine. - Pamu : Abstract book, 1995. - A9.
9. Glise H. Quality of life: a reflection of symptoms and concerns / H. Glise, B. Hallerback, I. Wiklund // Scand. J. Gastroenterol. — 2006. Vol. 31, Suppl. 221. — P.14-17.
10. Quintero E, Alarcón-Fernández O, Jover R. Colonoscopy quality control as a requirement of colorectal cancer screening. // Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov,36(9):597-605.
11. Solaymany-Dodaran M. Cause-Specific mortality of people with Barrett's esophagus compared with the general population: a population-based cohort study / M. Solaymany-Dodaran, T.R. Card, O. West // Gastroenterology. — 2013. - №144 (7). P.1357–1383.

SUMMARY

PECULIARITIES OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Mirijanyan G.

Yerevan State Medical University, Healthcare Management and Economics Department, Armenia

Many studies showed, that quality of life (QL) is affected in case of gastroesophageal reflux disease (GERD). Numerous questionnaires with a wide variety of characteristics have been developed for the assessment of GERD.

The current study aimed to determine the QL changes of patients with GERD.

The sample consisted of 100 patients with GERD. We also formed control group, which consist of 50 practical healthy patients (without GERD). In case group we formed two subgroups- GERD with Esophagitis and GERD without Esophagitis. For QL measure we used SF-36 questionnaire. In case group 58 patients were male and 42 were female. GERD without Esophagitis subgroup included 71 cases, 41 of which were diagnosed in men and 30 in women. The mean age of this subgroup was 35.3±5.2 years. The second clinical subgroup is gastroesophageal reflux, with eosophthalic patients, which consisted of 29 cases. 17 patients in this subgroup were male and 12 female. The mean age of this subgroup was 35,4±5,3 years.

The most affected subscales of patients with GERD were “Role physical functioning”, “General health”, “Role emotional functioning” comparing with control group according SF-36 questionnaire. In the case of GERD without an esophagus, the most affected were “Role physical functioning” and “Role emotional functioning” subscales. Regardless of the type of subgroup, QL “Bodily pain” and “General health” subscal’s scores were low. In case group patients, who have BMI>25 kg/m² have lower scores of QL compared to the group GERD BMI<25kg/m².

Keywords: Gastroesophageal reflux disorder, quality of life.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Мириджанян Г.М.

Ереванский государственный университет, кафедра управления и экономики здравоохранения, Армения

Многие исследования показали, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) влияет на качество жизни (КЖ). Для оценки КЖ разработаны многочисленные анкеты с широким спектром характеристик.

Целью данного исследования явилась оценка особенностей изменения показателей качества жизни у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Наблюдались 100 пациентов с ГЭРБ (основная группа), контрольную группу составили 50 практически здоровых пациентов (без ГЭРБ). Основная группа была разделена на две подгруппы: ГЭРБ с эзофагитом и ГЭРБ без эзофагита. Для оценки КЖ использовали международный опросник SF-36. В исследуемую группу были включены 58 мужчины и 42 женщины. ГЭРБ без эзофагита включала 71 случай (41 мужчина,

30 женщин), средний возраст больных составил 35,3±5,2 г. Вторую клиническую подгруппу составили пациенты с ГЭРБ с эзофагитом (n=29), 17 мужчин, 12 женщин, средний возраст - 35,4±5,3 г.

Результаты исследования показали, что среди пациентов с ГЭРБ с эзофагитом наиболее низкие показатели в сравнении с контрольной группой выявлены по шкалам «ролевое физическое функционирование», «общее состояние здоровья», «ролевое эмоциональное функционирование»; в группе ГЭРБ без эзофагита - «ролевое физическое функционирование» и «ролевое эмоциональное функционирование». Независимо от подгруппы низкие показатели отмечались по шкале «болезненность» и «общее здоровье». В группе пациентов с индексом массы тела (ИМТ)>25 кг/м² были более низкие баллы КЖ по сравнению с группой ИМТ<25 кг/м².

რეზიუმე

გასტროეზოფაგური რეფლუქსის მქონე პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის თავისებურებები

გ. მირიჯანიანი

ერევნის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის დაცვის მართვისა და ეკონომიკის კათედრა, სომხეთი

კვლევების შედეგად ნაჩვენებია, რომ გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადება (გერდ) მოქმედებს პაციენტის სიცოცხლის ხარისხზე (სხ). ამ ზემოქმედების შესაფასებ-

ლად შემუშავებულია მრავალი ანკეტა, მანკვინებლების ფართო სპექტრით. წინამდებარე კვლევის მიზანს შეადგენდა სიცოცხლის ხარისხის მანკვინებლების ცვლილებების შეფასება პაციენტებში გასტროეზოფაგური რეფლუქსური დაავადებით. გამოკვლეულია 100 პაციენტი გერდ-ით და 50 პაციენტი გერდ-ის გარეშე. პაციენტები დაიყო ორ ქვეჯგუფად: გერდ ეზოფაგით და გერდ ეზოფაგიტის გარეშე. სხ-ის შეფასებისათვის გამოყენებული იყო საერთაშორისო კითხვარი SF-36. საკვლევე ჯგუფში იყო 58 მამაკაცი და 42 ქალი. ქვეჯგუფი გერდ ეზოფაგითით მოიცავდა 71 შემთხვევას (41 მამაკაცი, 30 ქალი), საშუალო ასაკი - 35,3±5,2 წ.; ხოლო ქვეჯგუფი გერდ ეზოფაგიტის გარეშე - 29 შემთხვევას (17 მამაკაცი, 12 ქალი), საშუალო ასაკი - 35,4±5,3 წ. კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ გერდ-ით პაციენტებში ეზოფაგითით, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ყველაზე მეტად დაზარალდა შკალა “როლური ფიზიკური ფუნქციონირება”, “ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობა”, “როლური ემოციური ფუნქციონირება”. ქვეჯგუფში გერდ ეზოფაგიტის გარეშე მეტად დაზარალდა შკალები “როლური ფიზიკური ფუნქციონირება” და “როლური ემოციური ფუნქციონირება”. ქვეჯგუფისგან დამოუკიდებლად, აღინიშნა დაბალი შკალები “ავადობა” და “საერთო ჯანმრთელობა”. პაციენტების ჯგუფში სხეულის მასის ინდექსით >25 კგ/მ², სხეულის მასის ინდექსით <25 კგ/მ²-თან შედარებით, აღინიშნებოდა QL-ის უფრო დაბალი ქულები.

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ НА АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫХ МЕДИАТОРОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Заикина Т.С., Бабаджан В.Д., Рындина Н.Г., Борзова Е.Ю., Ковалева Ю.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Повреждение эндотелия является не только пусковым механизмом развития острой окклюзии венечной артерии, но и независимым предиктором неблагоприятного течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) [2,17].

Предполагается, что в его патогенезе особая роль принадлежит эндотелий-зависимым медиаторам – sCD40-лиганду и sVE-кадгерину. sCD40-лиганд – уникальное соединение, которое, экспрессируясь на поверхности активированных тромбоцитов, эндотелиальных клетках, Т-лимфоцитах [16] играет значимую роль в

процессах активации лейкоцитарно-тромбоцитарного взаимодействия, опосредуя иммуновоспалительную реакцию и тромбоз [1]. Установлено, что гипергликемия способна повышать экспрессию sCD40-лиганда, таким образом формируя провоспалительное и протромбогенное состояние. Доказано, что sCD40L достоверно повышает проникновение липидов через эндотелиальную стенку и их трансформацию в пенные клетки [22], что инициирует формирование и прогрессирование атеросклероза [13].

Освободившийся из плазматической мембраны разрушенного эндотелиоцита в сосудистое русло sVE-кадгерин трансформируется в так называемые эндотелиальные микрочастицы, которые способны стимулировать внутрисосудистое воспаление, вмешиваться в процессы свертывания крови и регуляции сосудистого тонуса [23]. J.M. Sinning с соавт. [19] выявили ассоциацию его повышенного уровня с частотой возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий.

Значимым аспектом эффективности терапии больных ОИМ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа является выбор сахароснижающего препарата, который способствует не только нормализации уровня глюкозы крови, но и владеет дополнительными кардио-протективными эффектами.

Учитывая наличие у больных ОИМ и СД 2-го типа гиперинсулинемии, дополнительное введение инсулина с целью интенсивного контроля гликемии кажется нерациональным, тогда как терапия метформином может иметь ряд преимуществ. Недавние исследования на животных продемонстрировали наличие выраженного кардиопротективного эффекта у метформина при условии введения его в начальном реперфузионном периоде инфаркта миокарда [8], что подтверждено результатами многоцентровых исследований [3,5,12], в которых продемонстрировано положительное влияние терапии метформином у больных с ишемической болезнью сердца. Многочисленные клинические исследования, изучавшие влияние интенсивности гипогликемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда, продемонстрировали противоречивые результаты, в частности преимущества агрессивной инсулинотерапии, выявленные в исследовании DIGAMI, были опровергнуты в клиническом исследовании DIGAMI-2 [14]. В исследованиях Gerstein H.C., и соавт. [9] и Duckworth W. [6] установлено достоверное повышение уровня сердечно-сосудистой смертности на 35% в данной когорте больных. Назначение метформина пациентам, в особенности с повышенной массой тела, способствует снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 36% [15]. Подобное влияние метформина, по всей вероятности, связано с его эндотелий-протекторными эффектами.

Отсутствие данных относительно влияния метформина на sCD40L и sVE-кадгерин у больных с ОИМ и СД 2-го типа стимулирует дальнейший научный поиск.

Целью исследования явилась оценка влияния терапии метформином на уровни sCD40-лиганда и sVE-кадгерина у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 44 больных ОИМ и сахарным диабетом 2-го типа, находившиеся на стационарном лечении в инфарктном отделении Харьковской городской клинической больницы №27, которая является базовым лечебным учреждением кафедры внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета.

Для оценки влияния метформина на активность эндотелий-зависимых медиаторов, больные ОИМ и СД 2-го типа были разделены на две группы: I группа – 21 больной, которым назначен метформин в дозе 1000 мг в сутки; II группа – 23 больных, которым проводилась терапия инсулином короткого действия в среднесуточной дозе 14-20 ЕД подкожно.

Критериями назначения метформина в качестве сахароснижающего препарата у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2-го типа были: повышенная масса тела, отсутствие тяжелой почечной (СКФ > 60 мл/мин) и печеночной недостаточности, возраст менее 80 лет.

Участникам исследования дважды с интервалом в 10-14 дней проводилось определение уровня sCD40L с использованием коммерческой тест-системы производства «YH Biosearch Laboratory» (Китай) и уровня sVE-кадгерина с использованием коммерческой тест-системы производства «Bender MedSystem» (Австрия). Расчет глюкозы крови проводился глюкозооксидазным методом с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Филисит-Диагностика» (Украина). Определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) осуществлялось хроматографическим методом с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина), инсулина крови - с использованием коммерческой тест-системы фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия). Математическая компьютерная обработка результатов проведена с помощью программного пакета SPSS и Microsoft Excel. Рассчитывались: среднее арифметическое (M), ошибка средней арифметической (m), вероятность и уровень значимости (p). Статистически значимым являлся уровень $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ исходных данных углеводного обмена в обследуемых группах больных выявил, что по уровню гликозилированного гемоглобина ($7,6 \pm 0,5\%$ и $8,6 \pm 0,4\%$ соответственно; $p > 0,05$), инсулина крови ($37,7 \pm 1,7$ мкЕД/мл и $38,9 \pm 1,4$ мкЕД/мл соответственно; $p > 0,05$) и глюкозы крови ($10,4 \pm 1,1$ ммоль/л и $11,1 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно; $p > 0,05$) они не отличались, что подтверждает сопоставимость групп сравнения (таблица 1).

Таблица 1. Исходные показатели углеводного обмена у больных ОИМ и СД 2 типа

Показатель	Больные с ОИМ и СД 2-го типа, n=44		p
	Метформин, n=21	Инсулинотерапия, n=23	
	1	2	
НbA1c, %	7,6±0,5	8,6±0,4	p ₁₋₂ >0,05
Инсулин крови, мкЕД/мл	37,7±1,7	38,9±1,4	p ₁₋₂ >0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	10,4±1,1	11,1±0,8	p ₁₋₂ >0,05

примечание: * - p<0,05

Таблица 2. Исходные антропометрические показатели у больных ОИМ и СД 2 типа

Показатель	Больные ОИМ и СД 2 типа, n=44		p
	Метформин, n=21	Инсулинотерапия, n=23	
	1	2	
Объем талии, см	86,1±0,9*	82,3±1,0*	p ₁₋₂ <0,05
Объем бедер, см	100,8±0,5*	97,2±0,7*	p ₁₋₂ <0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	26,8±0,2*	23,3±0,3*	p ₁₋₂ <0,05

* - p<0,05

Выявлено, что группы сравнения достоверно различались по ряду антропометрических показателей (таблица 2), а именно объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ) были достоверно выше в группе больных, которым в качестве сахароснижающего препарата назначен метформин по сравнению с больными, которым была рекомендована инсулинотерапия (86,1±0,9 см и 82,3±1,0 см соответственно; 100,8±0,5 см и 97,2±0,7 см соответственно; 26,8±0,2 кг/м² и 23,3±0,3 кг/м² соответственно; p<0,05).

В течение последующего 10-14-дневного периода комплексной терапии с включением сахароснижающего препарата (метформин или инсулин) во всех

исследуемых группах удалось снизить уровень глюкозы крови (6,5±0,8 ммоль/л и 6,8±0,6 ммоль/л, соответственно; p>0,05). В то время как снижение уровня инсулина крови среди больных, получавших метформин, было более значимо (-25,4% и -18,8%, соответственно; p₁₋₂<0,05) (таблица 3).

Анализ динамики антропометрических показателей (таблица 4), выявил более значимую тенденцию снижения ИМТ в группе больных, получавших метформин (-3,4% и -1,7%, соответственно; p<0,05). Однако необходимо отметить недостаточность этого периода наблюдения для установления достоверных ассоциаций между назначением метформина и снижением массы тела.

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у больных ОИМ и СД 2 типа в зависимости от тактики сахароснижающей терапии на 10-14-й дни болезни

Показатель	Больные ОИМ и СД 2-го типа, n=44				p
	Метформин, n=21		Инсулинотерапия, n=23		
	1	2	1	2	
Инсулин крови, мкЕД/мл	30,1±1,8	(-25,4%)*	32,7±1,4	(-18,8%)*	p ₁₋₂ <0,05
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±0,8	(-40,0%)*	6,8±0,6	(-33,8%)*	p ₁₋₂ >0,05

примечание: * - p<0,05

Таблица 4. Антропометрические показатели у больных ОИМ и СД 2 типа на 10-14-й дни болезни в зависимости от тактики сахароснижающей терапии

Показатель	Больные с ОИМ и СД 2-го типа, n=44				p
	Метформин, n=21		Инсулинотерапия, n=23		
	1	2	1	2	
ОТ, см	84,9±0,9	(-1,4%)	81,3±1,0	(-1,2%)	p ₁₋₂ >0,05
ОБ, см	98,4±0,5	(-2,4%)	94,9±0,7	(-2,4%)	p ₁₋₂ >0,05
ИМТ, кг/м ²	25,9±0,2	(-3,4%)*	22,9±0,3	(-1,7%)*	p ₁₋₂ <0,05

примечание: * - p<0,05

Таблица 5. Уровни эндотелий-зависимых медиаторов у больных ОИМ и СД 2 типа в зависимости от тактики сахароснижающей терапии

Показатель	Больные с ОИМ и СД 2-го типа, n=44				p
	Метформин, n=21		Инсулинотерапия, n=23		
	1		2		
	1 день	10-14 день	1 день	10-14 день	
sCD40L, нг/мл	3,84±0,08	2,97±0,12 (-29,3%)*	3,82±0,04	3,07±0,09 (-24,4%)*	p ₁₋₂ <0,05
sVE-кадгерин, нг/мл	1,80±0,06	1,47±0,05 (-22,4%)*	1,74±0,05	1,46±0,05 (-19,2%)*	p ₁₋₂ >0,05

примечание: *— p<0,05

Установлено, что назначение метформина в качестве сахароснижающего препарата больным ОИМ и СД 2 типа способствовало более значимому снижению уровня sCD40L (-29,3% и -24,4% соответственно; p₁₋₂<0,05) в сравнении с больными, получавшими инсулинотерапию (таблица 5).

Анализ литературных данных подтверждает полученные результаты. Так, в работах Кебарсilar L. [10], продемонстрировано убедительное снижение уровня sCD40-лиганда на фоне терапии метформином. Положительное влияние терапии метформином на уровни sCD40-лиганда, вероятно, реализуется путем угнетения фосфорилирования Акт-киназы, ответственной за активацию ядерного фактора каппа-би, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, в частности CD40. Это приводит к уменьшению активности иммунновоспалительной сосудистой реакции путем угнетения синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α), угнетению тромбообразования de novo и замедлению прогрессирования атеросклероза [18]. Более того, результаты нескольких недавних исследований продемонстрировали особую роль ингибирования ядерного фактора каппа-би в редукции зоны некроза миокарда путем активации аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы [21], в улучшении вазодилатирующих свойств эндотелия за счет активации индуцибельной NO-синтазы [24], а также повышения адаптационных возможностей кардиомиоцитов к развитию ишемии благодаря активации RISK-киназы [20].

Анализируя динамику снижения уровня sVE-кадгерина в исследуемых группах на фоне терапии с включением метформина, выявленные различия не имели статистической значимости (-22,4% и -19,2% соответственно; p₁₋₂>0,05). Вероятно, это связано с тем, что образование эндотелиальных микровезикул из циркулирующего sVE-кадгерина опосредуется не только активацией ядерного фактора каппа-би [7], на который оказывает влияние метформин, но и иными молекулярными механизмами, вызывающими глубокие нарушения цитоскелета эндотелиоцитов в условиях ишемического повреждения.

Учитывая важное значение циркулирующих эндотелиальных микровезикул в феноменах активации

моноцитов с последующим прогрессированием атеросклероза, агрегации тромбоцитов, модулировании коагуляции, необходимо продолжить поиск возможных путей воздействия.

Таким образом, в работе продемонстрировано, что терапия метформином у больных ОИМ и сопутствующим СД 2 типа приводит к более значимому снижению уровня инсулина крови, sCD40-лиганда, что, в свою очередь, может способствовать угнетению иммунновоспалительной реакции, тромбообразования de novo.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимцева Е.А. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. Фундаментальные исследования 2012; 8: 271-273.
2. Березин А.Е. Циркулирующие эндотелиальные апоптические микрочастицы как новый маркер кардиоваскулярного риска (обзор литературы). Украинський медичний часопис 2014; 5(103): 83-88.
3. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. European Heart Journal 2004; 25 (21): 1880-1890.
4. Diaz R., Goyal A., Mehta S.R. et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // JAMA 2007; 298: 2399-2405.
5. Duckworth W.C., Abrarira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N. Engl. J. Med. 2009; 360: 129-139.
6. Duckworth W. VADT: results. Available from <http://webcasts.prou.com/netadmin/webcast> Last update: 20 March 2009.
7. Faillle D., El-Assaad F., Mitchell A.J. et al. Endocytosis and intracellular processing of platelet microparticles by brain endothelial cells. J. Cell. Mol. Med. 2012; 16 (8): 1731-1738.
8. Foretz M., Guigas B., Bertrand L. et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. Cell Metabolism 2014; 20: 953-966.
9. Gerstein H.C., Miller M.E. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, ACCORD Collaborative Group. ACCORD Collaborative Group // N. Engl. J. Med. 2008; 358(24): 2545-2559.
10. Кебарсilar L., Кебарсilar A.G., Bilqir O. et al. Metformin plus oral contraceptive may decrease plasma sCD40 ligand in women with PCOS patients. Gynecol. Endocrinology 2011; 27(2): 91-95.
11. Kosiborod M., McGuire D.K. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient manage-

ment of patients with acute coronary syndromes // Circulation 2010; 122: 2736-2744.

12. Kronmal R.A., Barzilay J.I., Smith N.L. et al. Mortality in pharmacologically treated older adults with diabetes: the Cardiovascular Health Study, 1989-2001. PLoS.Med. 2006; 3: e400.
13. Leroyer A.S., Rautou P.E., CD40 ligand+ microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis a potential mechanism for intraplaque neovascularization. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 52(16): 1302-1311.
14. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol . 1995; 26:56-65.
15. Patel A., MacMahon S. et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, ADVANCE Collaborative Group, Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. ADVANCE Collaborative Group // N. Engl. J. Med. 2008; 358(24): 2560-2572.
16. Quezada S.A., Jarvinen L.Z., Lind E.F. et al. CD40/ CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2004; 22: 307-328.
17. Rajendran P., Rengarajan T., et al. The vascular endothelium and human disease. Int. J. Biol. Sci. 2013; 9(10): 1057-1069.
18. Seijkens T., Kusrsers P., Engel D. et al. CD40-CD40L: linking pancreatic, adipose tissue and vascular inflammation in type 2 diabetes and its complications. Diabetes and vascular Disease Research 2012; 10(2): 115-122.
19. Sinning J.M., Losch J. et al. Circulating CD31+/Annexin V⁺ microparticles correlate with cardiovascular outcomes. Eur Heart J. 2011; 32: 2034-2041.
20. Thiernemann C. Inhibition of the activation of nuclear factor kappa B to reduce myocardial reperfusion injury and infarct size. Cardiovascular Research 2004; 63: 8-10.
21. Yin M., Van der Horst I. C., Van Melle J.P. et al. Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2011; 301: 459-468.
22. Yuan M., Fu H., Ren L. et al. Soluble CD40 ligand promotes macrophage foam cell formation in the etiology of atherosclerosis. Cardiology 2015; 131 (1): 1-12.
23. Wu Z.N., Ji C.L. et al. Membrane microparticles and diseases. European Rev. Med. Pharmacol. Science. 2013; 17: 2420-2427.
24. Zhao T.C., Kukreja R.C. Late preconditioning elicited by activation of adenosine A (3) receptor in heart: role of NF-kappa B, I NOS and mitochondrial K (ATP) channel. J. Mol. Cell Cardiol. 2002; 34:263-277.

SUMMARY

INFLUENCE OF THE METFORMIN THERAPY ON THE ACTIVITY OF ENDOTHELIAL-DEPENDENT MEDIATORS AMONG PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Zaikina T., Babadjan V., Ryndina N., Borzova O., Kovalyova Yu.

Kharkov National Medical University, Ukraine

Aim of study– estimate the influence of the metformin therapy on the sCD40-ligand and sVE-cadherin levels

among patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus.

The study included 44 patients with AMI and type 2 diabetes which were divided into two groups depending on the glucose lowering drugs they have been taken: I group – 21 patients who have been taken metformin; II group – 23 patients, who have been taken short-acting insulin.

According to the obtained results using of metformin as a glucose lowering drug in comparison with patients who have been taken short-acting insulin causes faster decreasing of the sCD40L level (-29,3% and -24,4% accordingly; $p < 0,05$). Whereas there was no significant differences in the dynamics of sVE-cadherin levels (-22,4% and -19,2% accordingly; $p > 0,05$). Positive influence of them in on the CD40-ligand level probably is caused by the inhibition of the Akt-kinase phosphorylation responsible for the activation of the nuclear factor kappa-b which controls expression of the immune response genes, particularly CD40. It leads to the inhibition of the thrombocytes activation and differentiation of the monocytes to the macrophages able to produce proatherogenic factors.

It was established that metformin therapy among patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus type 2 leads to the faster decreasing of sCD40-ligand in comparison with insulin therapy, which can contribute to the improvement of the prognosis in this cohort.

Keywords: metformin, acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2, sCD40-ligand, sVE-cadherin.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ НА АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫХ МЕДИАТОРОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Заикина Т.С., Бабаджан В.Д., Рындина Н.Г., Борзова Е.Ю., Ковалева Ю.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования – оценка влияния терапии метформином на уровни sCD40-лиганда и sVE-кадгерина у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании приняли участие 44 больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, они были разделены на группы в зависимости от тактики сахароснижающей терапии: I группа – 21 больной, которым назначался метформин; II группа – 23 больных, которым проводилась терапия инсулином короткого действия.

Установлено, что назначение метформина в качестве сахароснижающего препарата в сравнении с

больными, которые получали инсулинотерапию, приводило к более быстрому снижению уровня sCD40L (-29,3% и -24,4% соответственно; $p_{1,2} < 0,05$), в то время как достоверных различий в исследуемых группах по уровню sVE-кадгерина (-22,4% и -19,2% соответственно; $p_{1,2} > 0,05$) выявлено было. Положительное влияние терапии метформинном на уровни sCD40-лиганда, по всей вероятности, реализуется благодаря угнетению фосфорилирования Akt-киназы, ответственной за активацию ядерного фактора каппа-би, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, в частности CD40. Это приводит к угнетению процессов агрегации тромбоцитов, а также процессов дифференциации моноцитов в макрофаги, которые способны активно продуцировать проатерогенные факторы.

Установлено, что терапия метформинном у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа приводит к более значимому снижению уровня инсулина крови, sCD40-лиганда, что, в свою очередь, способствует улучшению прогноза выживаемости в целом.

რეზიუმე

მეტფორმინით თერაპიის გავლენა ენდოთელიუმ-დამოკიდებულ მედიატორებზე მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

ტ. ზაიკინა, ვ. ბაბაჯანი, ნ. რინდინა, ე. ბორზოვა, ი. კოვალისკა

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა მეტფორმინით თერაპიის გავლენის შეფასება sCD40-ლიგანდის

და sVE-კადგერინის დონეზე ავადმყოფებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით.

კვლევაში მონაწილეობდა 44 ავადმყოფი მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, რომელნიც, შაქარდამაქვეთებელი თერაპიის ტაქტიკის მიხედვით, დაიყო ჯგუფად: I ჯგუფი – 21 ავადმყოფი, რომელთაც დაენიშნათ მეტფორმინი; II ჯგუფი – 23 ავადმყოფი - მკურნალობა ხანმოკლე მოქმედების ინსულინით.

დადგენილია, რომ შაქარდამაქვეთებელი პრეპარატის სახით მეტფორმინის დანიშვნა, ინსულინოთერაპიასთან შედარებით, იწვევს sCD40L-ის დონის უფრო სწრაფ შემცირებას (შესაბამისად, -29,3% და -24,4%; $p_{1,2} < 0,05$); sVE-კადგერინის დონესთან მიმართებით საკვლევ ჯგუფებში სარწმუნო განსხვავება დადგენილი არ იქნა (შესაბამისად, -22,4% და -19,2%; $p_{1,2} < 0,05$).

სავარაუდოდ, მეტფორმინით თერაპიის დადებითი გავლენა sCD40-ლიგანდის დონეზე რეალიზდება Akt-კინაზას ფოსფორილირების დათრგუნვის მეშვეობით, რომელიც პასუხისმგებელია იმუნური პასუხის მაკონტროლებელი გენების ექსპრესიის (კერძოდ, CD 40) ბირთვული კაპა-ბი ფაქტორის აქტივაციაზე. ეს იწვევს თრომბოციტების აგრეგაციის პროცესების, ასევე, მონოციტების პროათეროგენური ფაქტორების აქტიურად მაპროდუცირებელ მაკროფაგად დიფერენციაციის პროცესების დათრგუნვას.

დადგენილია, რომ მეტფორმინით თერაპია ავადმყოფებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით იწვევს სისხლში ინსულინის დონის და sCD40-ლიგანდის უფრო მნიშვნელოვან კლებას, რამაც, შესაძლოა, ხელი შეუწყოს გადარჩენის პროგნოზის მანველებლის გაუმჯობესებას.

СВЯЗЬ СТЕПЕНИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЕ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В КАЗАХСТАНА

Садыхова К.Ж., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Жунисова М.Б., Маденбай К.М.

Международный Казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, Казахстан

Метаболический синдром (МС) в настоящее время вызывает большой интерес как среди исследователей, так и практикующих врачей, что обусловлено достаточно высокой распространенностью данного симптомокомплекса и значительным риском развития связанных с ним фатальных кардиоваскулярных осложнений [19]. Частота встречаемости МС в мире

колеблется, в среднем, в пределах от 25% до 40% и зависит от этнических особенностей, социально-демографических факторов, привычек питания, уровня физической активности, а также от используемых критериев диагностики МС [14,15,17]. Распространенность МС в Европе по результатам крупномасштабного исследования 34 821 лиц из 10 стран состав-

ляет 24,3% [22], в США данный симптомокомплекс выявлен более чем у четверти взрослого населения [5]. Согласно мета-анализу поперечных исследований, проведенных в странах Ближнего Востока, распространенность МС в Турции составляет 2,2-44%, в Саудовской Аравии – 16-41%, в Пакистане – 14-63%, в ОАЭ – 22-50%, в Катаре 26-33% [1]. В Палестине данный показатель варьирует от 17 до 59,5% в зависимости от критериев определения МС [3], в иранской популяции составляет 28-35% [2].

По результатам мета-анализа 20 проспективных когортных исследований МС ассоциирован с более высоким риском летального исхода как от всех причин, так и от ССЗ, при этом относительный риск развития смерти составил 1,23 и 1,24, соответственно. Показано, что риск смерти как от всех причин, так и от ССЗ, статистически значимо выше у лиц с такими отдельными компонентами МС, как абдоминальное ожирение (АО), нарушение углеводного обмена (НУО) и гипоальфахолестеринемия (Гипо- α -ХС) [10].

Показатель распространенности МС и СД 2 типа в Казахстане остается на высоком уровне [16,21].

Одной из причин сложившейся ситуации по МС, на наш взгляд, является особенность питания казахстанской популяции. Ряд исследований также выявляют связь между особенностями питания и развитием ССЗ. Так, согласно результатам мультицентрового, рандомизированного исследования PREDIMED, в ходе которого проводилась профилактика ССЗ среди лиц высокого риска путем модификации диеты, богатая антиоксидантами и ненасыщенными жирами диета была рекомендована в качестве эффективного средства профилактики ССЗ [20,23]. На сегодняшний день одной из эффективных диет для профилактики и лечения МС признана Mediterranean Diet (MedDiet), что подтверждается результатами проспективных исследований и мета-анализа [6,12]. Необходимо признать, что в нашем регионе роль правильного питания в профилактике и лечении МС, а также ассоциированных с ним СД 2 типа и ССЗ недооценивается. Считаем, что необходимо проводить профилактику развития не только целостного синдрома, но и отдельных его компонентов, так как они изолированно также являются факторами развития ССЗ.

Целью исследования явилось изучение степени приверженности наших пациентов к MedDiet с помощью валидизированного опросника MedDietScore (MDS) и оценка связи показателей MDS с отдельными компонентами МС являются весьма актуальными для разработки профилактических рекомендаций.

Материал и методы. Для достижения цели исследования проведено поперечное (одномоментное) исследование, в ходе которого было проведено общеклиническое и лабораторное обследование 839 пациентов из прикрепленного контингента клиники Международного казахско-турецкого университета им. Х.А. Ясави.

Сбор данных осуществлялся при помощи карт обследования пациентов. Общеклинические исследования включали антропометрические исследования, измерение артериального давления (АД), объективное обследование для верификации диагноза МС.

Забор проб крови на лабораторные анализы проводился у всех больных из локтевой вены после 12-часового голодания. Биохимические исследования показателей липидного спектра крови включали определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) стандартными энзиматическими методами на биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Определение глюкозы натощак производилось после 12-часового голодания забором капиллярной крови из пальца экспресс-методом при помощи откалиброванного на плазму венозной крови глюкометра OptiumXceed фирмы Abbott Diabetes Care Ltd. (Великобритания).

МС диагностировался по критериям IDF (2005): абдоминальное ожирение (АО) - окружность талии у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см и любые два из ниже перечисленных признаков: 1) гипертриглицеридемия (ГиперТГ) при уровне ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л; 2) гипоальфахолестеринемия (Гипо- α -ХС) при ХС ЛПВП у мужчин $< 1,03$ ммоль/л, у женщин $< 1,29$ ммоль/л или гиполипидемической терапии; 3) артериальная гипертензия (АГ) при САД ≥ 130 или ДАД ≥ 85 мм.рт. ст. или наличии антигипертензивной терапии; 4) нарушение углеводного обмена (НУО) при гликемии натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или факте ранее диагностированного СД 2 типа [9].

Все пациенты самостоятельно заполняли валидизированный опросник приверженности к Mediterranean Diet (MedDiet) MedDietScore (MDS). Опросник состоит из 11 шкал, каждая из которых отражает определенную группу продуктов питания и частоту их употребления в месяц с указанием определенного балла.

Расчет приверженности к MedDiet проводился по 11 шкалам по методике, разработанной D.B. Panagiotakos [18]. При употреблении продуктов, рекомендуемых по MedDiet для частого употребления, присваивался 0 балл за редкое потребление, 1 балл за употребление от 1 до 4 раз/месяц, 2 балла за прием от 5 до 8 раз/месяц, 3 балла за прием 9 до 12 раз/месяц, 4 балла за потребление от 13 до 18 раз/месяц и 5 баллов при почти ежедневном употреблении. С другой стороны, для нереконструируемых или рекомендуемых для редкого употребления продуктов питания, в том числе для красного мяса и мясных продуктов, использовалась противоположная шкала оценки (то есть 0 баллов для почти ежедневного потребления и 5 баллов для редкого употребления). Таким образом, диапазон оценки приверженности к MedDiet составлял от 0 до 55 баллов. Более высокие баллы расценивались как высокая приверженность к MedDiet, низкие баллы указывали на низкую приверженность к MedDiet.

Этическое одобрение исследования получено от этического комитета Международного казахско-турецкого университета им. Х.А. Ясави г. Туркестан (Протокол №1 от 01.10.2012 г.). Все участники исследования подписывали информированное согласие для участия в проекте.

Полученные при исследовании данные были подвергнуты статистической обработке методом вариационной статистики с использованием пробной версии программы SPSS (SPSS 20 Inc, Chicago, IL, USA). Проверка нормальности распределения производилась с помощью описательной статистики, квантильных диаграмм. Если данные сравниваемых групп отличались от нормального распределения в качестве меры центральных тенденций указывались медиана (Me), 25 и 75 процентиля, при этом для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни U.

Для оценки связи между MC, его отдельными компонентами и средним баллом MDS использовался многомерный логистический регрессионный анализ. В ходе регрессионного анализа была сделана коррекция на потенциальные конфаундинг-факторы. В качестве мер эффекта в многомерном логистическом регрессионном анализе рассчитывали нескорректированные (нОШ) и скорректированные (сОШ) отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для ранговых независимых переменных оценивали тест для линейного тренда путем введения категорий ранговой переменной в модель в виде непрерывной переменной. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Результаты и их обсуждение. Распространенность MC по критериям IDF в исследованной популяции составила 25,4%. В исследованной выборке компоненты MC распределились следующим образом: абдоминальное ожирение (АО) выявлено у 73,3% пациентов, артериальная гипертензия (АГ) – у 44,7%, НУО отмечались у 25,5% участников проекта, Ги-

перТГ - у 17,9% и гипоальфахолестеринемия (Гипо-α-ХС) у 11,9% пациентов.

Средний балл MDS в исследованной нами популяции составил 20,91 (Me=21,00; 25 перцентиль-19,00; 75 перцентиль-23,00). Так как максимальный балл MDS составляет 55,00 баллов, приверженность к MDS в исследованной нами выборке составила 38%. Авторами MDS было предложено 5 градаций баллов MDS: 0-11, 12-22, 23-34, 35-44 и 45-55. Для каждого класса были оценены шансы наличия ишемической болезни сердца (ИБС). У лиц с приверженностью к MDS от 0 до 11 баллов по сравнению с лицами с высоким баллом MDS (45-55) шансы наличия ИБС были 2,17 раз выше, для лиц с баллами 12 и 22 шансы наличия ИБС были 1,63 раз выше, аналогичный показатель для лиц с баллом MDS 23-34 составил 1,42, в то время как для лиц с баллами MDS в диапазоне 35-44 отношения шансов были равны 1. Следовательно, средний балл MDS и степень приверженности к MedDiet в исследуемой популяции являются достаточно низкими.

Средний балл MDS у пациентов с MC был статистически значимо ниже в сравнении с пациентами без MC, составив 18,85 (3,26) и 21,64 (2,24), соответственно (p<0,001). Для подтверждения выявленных различий проведен логистический регрессионный анализ с учетом влияния таких конфаундинг-факторов, как социально-демографические показатели, ИМТ, АЛТ, АСТ. Показатели MDS были разделены на терцили (TR): TR1≤19,00 балла; TR2 - 19,01- 21,99 балла; TR3≥22,00 балла. В качестве референтной группы рассматривалась группа с высшей терцилью (TR) MDS, так как она признана прогностически наиболее благоприятной. Скорректированный логистический регрессионный анализ выявил статистически значимую обратнопропорциональную связь между терцилями MDS и наличием MC, при этом сОШ наличия MC для пациентов с низшей терцилью балла MDS по сравнению с лицами с высшей терцилью после коррекции на учетные конфаундинг-факторы составило 9,34 (ДИ: 4,59; 18,99).

Таблица. Средний балл MedDietScore в зависимости от наличия компонентов метаболического синдрома

Компоненты MC		n	Средний балл MDS			p (критерий Манна-Уитни U)
			Me	25 перцентиль	75 перцентиль	
АО	нет	225	22,00	20,00	24,00	<0,001
	есть	614	21,00	18,00	23,00	
АГ	нет	464	22,00	20,00	24,00	<0,001
	есть	375	20,00	18,00	22,00	
ГиперТГ	нет	689	21,00	19,00	23,00	<0,001
	есть	150	20,00	17,00	22,00	
Гипо-α-ХС	нет	739	21,00	19,00	23,00	<0,001
	есть	100	19,5	17,00	21,00	
НУО	нет	625	21,00	19,00	23,00	<0,001
	есть	214	20,00	17,00	22,00	

Проведено также определение среднего балла MDS при наличии отдельных компонентов MC (таблица). Сравнение показателей MDS между группами лиц с наличием определенного компонента MC или без его наличия проводилось с помощью критерия Манна-Уитни U, так как распределение было неправильным. Выявлено, что средний балл MDS был статистически значимо ниже у пациентов с наличием АО, АГ, ГиперТГ, Гипо- α -ХС и НУО в сравнении с пациентами, у которых отсутствовали данные компоненты MC.

Для подтверждения выявленных различий нами был проведен логистический регрессионный анализ между терцилями MDS и отдельными компонентами MC с коррекцией на социально-демографические конфаундинг факторы, а также на ИМТ, АЛТ, АСТ.

При оценке связи между отдельными компонентами MC и средним баллом MDS путем регрессионного логистического анализа с коррекцией на потенциальные конфаундинг-факторы выявлены обратнопропорциональные связи (рис. 1). Между АО и средним баллом MDS определяется статистически значимая отрицательная связь после коррекции на социально-демографические факторы (сОШ=1,81; ДИ: 1,20; 2,72, при T1 против T3), но она теряет статистическую значимость после коррекции на ИМТ (сОШ=1,61; ДИ: 0,92; 2,8, при T1 против T3), т.е. данная связь прежде всего объясняется повышением ИМТ у пациентов с низкой приверженностью к MDS.

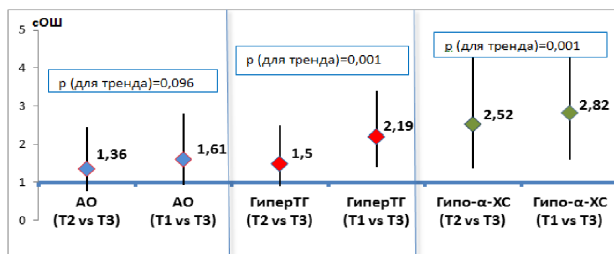


Рис. 1. Оценка связи между абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией, гипоальфахолестеринемией и средним баллом MDS

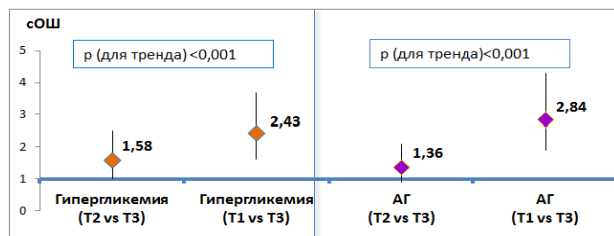


Рис. 2. Оценка связи между гипергликемией, артериальной гипертензией и средним баллом MDS
примечание: показаны скорректированные отношения шансов (сОШ) с коррекцией на пол, этническую принадлежность, курение и употребление алкоголя, ИМТ, АЛТ, АСТ

Между средним баллом MDS и всеми осталь-

ными компонентами MC выявляется обратно пропорциональная связь, сохраняющая статистическую значимость после коррекции на все рассматриваемые факторы. Так, у пациентов с низшей терцилью балла MDS шансы наличия ГиперТГ повышаются более чем в 2 раза (сОШ=2,19; ДИ: 1,40; 3,41). Шансы наличия Гипо- α -ХС у пациентов с низшими баллами MDS по сравнению с лицами с высшими баллами повышаются более чем в 2,5 раза (сОШ=2,82; ДИ: 1,60; 4,96).

Аналогичные связи определяются между средним баллом MDS и гипергликемией и АГ (рисунок 2). У пациентов с низкой приверженностью к MedDiet по сравнению с более приверженными к данной диете лицами шансы наличия гипергликемии повышаются более чем в 2 раза (сОШ=2,43; ДИ: 1,61; 3,67), а шансы наличия АГ повышаются более чем в 2,5 раза (сОШ=2,84; ДИ: 1,89; 4,28). При этом выявленные связи статистически значимы.

Выявленные в результате проведенного анализа обратнопропорциональные связи между компонентами MC и средним баллом MDS согласуются с данными проведенных аналогичных исследований. В результате мета-анализа с охватом 8 поперечных и 4 проспективных исследований показана обратнопропорциональная связь между степенью приверженности к MedDiet и риском развития MC (RR: 0.81, 95%CI: 0.71, 0.92). Выявлены отрицательные связи между степенью приверженности к MedDiet и ОТ, уровнем АД и низкими значениями ХС ЛПВП [8].

Обратнопропорциональные связи между степенью приверженности к MedDiet и отдельными компонентами MC, как Гипо- α -ХС, ГТГ, АГ и НУО находятся в соответствии с результатами проведенных поперечных и проспективных исследований. Согласно данным Kastorini С.М. и соавт. [11], высокая приверженность к MedDiet улучшала показатели ОТ (-0.42 см, 95% ДИ: -0.82; -0.02), ХС ЛПВП (1.17 мг/дл, 95% ДИ: 0.38; 1.96), ТГ (-6.14 мг/дл, 95% ДИ: -10.35; -1.93), систолического (-2.35 мм рт ст, 95% ДИ: -3.51; -1.18) и диастолического артериального давления (-1.58 мм рт ст, 95% ДИ: -2.02; -1.13), уровня глюкозы натощак (-3.89 мг/дл, 95% ДИ: -5.84; -1.95). В результате исследования НАPIEE, проведенного в Польше выявлены статистически значимые отрицательные связи между средним баллом MDS и ОТ ($\beta = -0.307 \pm 0.239$ см), уровнем систолического артериального давления ($\beta = -0.440 \pm 0.428$ мм рт ст) и уровнем ТГ ($\beta = -0.021 \pm 0.016$ ммоль/л). После скорректированного анализа было показано, что у лиц с высшей квартилью среднего балла MDS шансы наличия MC, АО, ГиперТГ и АГ были статистически значимо ниже [7].

Выявленная обратнопропорциональная связь между средним баллом MDS и НУО, а также эффективность профилактики СД 2 типа подтверждается данными мета-анализа результатов 10 проспективных исследований [13].

Результаты проведенного исследования свидетель-

ствуют о том, что приверженность к MedDiet оказывает благоприятное влияние на АО, уровни липидов и артериального давления, метаболизм глюкозы, что объясняется антиоксидантным и противовоспалительным действием этой диеты в целом и отдельных ее компонентов, в частности оливкового масла, фруктов и овощей, цельнозерновых продуктов и рыбы на все компоненты МС, каждый из которых, в свою очередь, является самостоятельным фактором риска развития ССЗ, резистентности к инсулину и СД 2 типа [4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что высокая приверженность к MedDiet благоприятно влияет на липидный обмен, углеводный профиль и уровень артериального давления, что, в свою очередь, снижает риски развития МС. Однако для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие проспективные исследования с участием представителей казахстанской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansarimoghaddam A, Adineh H.A., Iraj Z., Sohrab I., Ali H. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2017. - S1871-4021(17)30350-8.
2. Dalvand S., Niksima S.H., Meshkani R., Ghanei Gheshlagh R., Sadegh-Nejadi S., Kooti W., Parizad N., Zahednezhad H., Afrisham R. Prevalence of Metabolic Syndrome among Iranian Population: A Systematic Review and Meta-analysis // *Iran J Public Health.* – 2017. – Vol. 46(4): - P. 456-467.
3. El Bilbeisi A.H., Shab-Bidar S., Jackson D., Djafarian K. The Prevalence of metabolic syndrome and its related factors among adults in Palestine: A Meta-Analysis // *Ethiop J Health Sci.* – 2017.- Vol. 27(1). - P. 77-84.
4. Esposito K., Maiorino M.I., Bellastella G., Chiodini P., Panagiotakos D., Giugliano D.A. Journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses // *BMJ Open.* – 2015. – Vol.5(8). - e008222.
5. Falkner B., Cossrow N.D. Prevalence of metabolic syndrome and obesity-associated hypertension in the racial ethnic minorities of the United States // *Curr Hypertens Rep.* – 2014. – Vol. 16(7).- P. 449.
6. Garcia M., Bihuniak J.D., Shook J., Kenny A., Kerstetter J., Huedo-Medina T.B. The Effect of the Traditional Mediterranean-Style Diet on Metabolic Risk Factors: a meta-analysis // *Nutrients.* - 2016. – Vol. 8 (3).
7. Grosso G., Stepaniak U., Micek A. et al. A Mediterranean-type diet is associated with better metabolic profile in urban Polish adults: Results from the HAPIEE study // *Metabolism.* – 2015. - Vol. 64 (6). - P. 738-746.
8. Godos J., Zappalà G., Bernardini S., Giambini I., Bes-Rastrollo M., Martinez-Gonzalez M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies // *Int J Food Sci Nutr.* – 2017. – Vol. 68(2). – P. 138-148.
9. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (accessed 24.08.2005).
10. Ju S.Y., Lee J.Y., Kim D.H. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96(45). - e8491.
11. Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J.A., Panagiotakos D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 11. – P. 1299-1313.
12. Kastorini C.M., Panagiotakos D.B., Chrysohoou C. ATTICA Study Group et al. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 246. – P. 87-93.
13. Koloverou Efi, Katherine Esposito, Dario Giugliano, Demosthenes Panagiotakos The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants // *Metabolism.* – 2014. - Vol. 63.- P. 903-911.
14. Lim S., Shin H., Song J.H, Kwak S.H, Kang S.M, Won Yoon J. et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 1998-2007 // *Diabetes Care.* - 2011. –Vol. 34. - P.1323-1328.
15. Liu M., Wang J., Jiang B., Sun D., Wu L., Yang S. et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in a Chinese elderly population: 2001-2010 // *PLoS One.* - 2013. – Vol. 8. // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3688874/> - e66233.3.
16. Madenbay Kamshat, Zhunissova Mira, Sadykova Karlygash, Sadykova Assel, Shalkharova Zhanar, Shalkharova Zhanat, Grijibovski Andrej M. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Southern Kazakhstan: a cross-sectional study using three international criteria // *Abstracts of European Congress of epidemiology “Healthy living”, Maastrich, The Netherlands, 2015, June 25-27th* - P. 713-714.
17. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006//*Diabetes Care.*- 2011. - Vol. 34 - P. 216-219.
18. Panagiotakos D.B., Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C: Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore // *Prev Med.* – 2007. – Vol. 44. – P. 335-340.
19. Ramudo Cela L., Ávila González M.J., Yáñez Rubal J.C., Díaz Platas L.M., Martín Herranz M.I., Díaz Del Valle J.C. Coronary vascular disease event risk and metabolic syndrome prevalence in patients enrolled in an assertive treatment community program // *Compr Psychiatry.* – 2017. –Vol. 81. – P. 28-32.
20. Ros E., Martínez-González M.A., Estruch R., Salas-Salvadó J., Fitó M, Martínez J.A., Corella D. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study // *Adv Nutr.* – 2014. – Vol. 5(3). – P. 330S-336S.
21. Sadykova R.Zh., Shalkharova Zh.N., Shalkharova Zh.S., Madenbay K., Zhunissova M., Nuskabaeva G., Sadykova A., Grijibovski Andrej M. Prevalence of anemia, its social-demographic determinants and possible link with metabolic syndrome in population of Turkestan, South Kazakhstan // *Human ecology* – 2015. – Vol. 8. – P. 58–64 (Scopus).
22. Scuteri A., Laurent S., Cucca F. et al. Metabolic Syndrome and Arteries Research (MARE) Consortium. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. – Vol. 22(4). – P. 486-491.
23. Thanasis G. Tektonidis, Agneta Åkesson, Bruna Gigante, Alicja Wolk, Susanna C. Larsson A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 243. – P. 93-98.

SUMMARY

RELATIONSHIPS BETWEEN ADHERENCE TO MEDITERRANEAN DIET AND COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME IN THE KAZAKHSTANI POPULATION

Sadykova K., Shalkharova Zh., Nuskabayeva G., Zhunisova M., Madenbay K.

Kh. A. Yassawi International Kazakh-Turkish University, Kazakhstan

The urgency of the problem of metabolic syndrome (MS) is due to the high prevalence and risk of developing cardiovascular complications.

Purpose of the study - to investigate the degree of adherence to the Mediterranean diet of the studied sample using the MedDietScore (MDS) questionnaire and to assess the association of score of MDS with the components of metabolic syndrome.

A cross-sectional study was conducted, during which a clinical, laboratory examination and questioning of 839 patients was carried out. For assessment of the relationship between the MS, its components and the average MDS score multivariate logistic regression analysis was used.

The average score of MDS in the studied population was 20.91 (Me=21.00). The mean MDS score was statistically significantly lower in patients with MS components, compared with patients who did not have these components.

The inverse association between adherence to the Mediterranean diet and the components of the MS was revealed.

Keywords: Mediterranean diet, metabolic syndrome and its components, MedDietScore, prevention.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ СТЕПЕНИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЕ С КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ В КАЗАХСТАНА

Садькова К.Ж., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Жунисова М.Б., Маденбай К.М.

Международный Казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, Казахстан

Цель исследования - изучение степени приверженности исследуемой выборки к Mediterranean diet с помощью опросника MedDietScore (MDS) и оценка

связи показателей MDS с отдельными компонентами метаболического синдрома.

Наблюдались 839 пациентов, которым проведено общеклиническое, лабораторное обследование и анкетирование. Для оценки связи между метаболическим синдромом (МС), его отдельными компонентами и средним баллом MDS использовался многомерный логистический регрессионный анализ.

Средний балл MDS в исследованной популяции составил 20,91 (Me=21,00). Средний балл MDS был статистически значимо ниже у пациентов с наличием компонентов МС в сравнении с пациентами, у которых они отсутствовали.

Выявлены обратнопропорциональные связи между приверженностью к Mediterranean diet и компонентами МС.

რეზიუმე

ხმელთაშუა ზღვის დიეტის გაზიარების ხარისხის კორელაცია მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებთან ყაზახეთის მოსახლეობაში

კ. სადიკოვა, ჯ. შალხაროვა, გ. ნუსკაბაევა, მ. ჟუნისოვა, კ. მადენბაი

ყაზახეთ-თურქეთის ხ. იასავის სახ. საერთაშორისო უნივერსიტეტი, ყაზახეთის რესპუბლიკა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა გამოსაკვლევი კონტინგენტის მიერ Mediterranean diet (ხმელთაშუა ზღვის დიეტის) გაზიარების ხარისხის შეფასება MedDietScore (MDS)-კითხვარის გამოყენებით და MDS-ის მაჩვენებლების კავშირის განსაზღვრა მეტაბოლური სინდრომის ცალკეულ კომპონენტებთან.

ჩატარებულია ერთმომენტიანი კვლევა, რომლის ფარგლებშიც ჩატარდა 839 პაციენტის საერთო კლინიკური, ლაბორატორიული გამოკვლევა და ანკეტირება. მეტაბოლურ სინდრომს, მის ცალკეულ კომპონენტსა და MDS-ის საშუალო ქულის მაჩვენებლებს შორის კავშირის შეფასებისათვის გამოყენებული იყო მრავალფაქტორული ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზი.

MDS-ის საშუალო ქულა გამოკვლეულ პოპულაციაში შეადგენდა 20,91 (Me=21,00) –ს. MDS-ის საშუალო ქულა სტატისტიკურად სარწმუნოდ ნაკლები იყო პაციენტებში მეტაბოლური სინდრომის ნიშნებით, ვიდრე პაციენტებში ამ კომპონენტის გარეშე.

დადგენილია უკუპროპორციული კავშირი Mediterranean diet-ის გაზიარების ხარისხსა და მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებს შორის.

FEATURES OF EXCRETION OF MELATONIN IN URINE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH MANIFESTATIONS OF FIBROSIS AND ITS RELATIONSHIP WITH CERTAIN METABOLIC AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS

^{1,2}Zemlianitsyna O., ²Polozova L., ²Karachentsev I., ¹Sinaiko V., ²Kravchun N.

¹Kharkiv National Medical University;

²SI «V. Danilevskiy Institute for Endocrine Pathology Problems at AMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Fibrosis plays an important role in developing pathological process in the liver tissue. Evaluation of morphological changes is carried out after a liver biopsy and is considered as a "Gold standard". Minimal invasive methods for determination of the fibrotic changes in the hepatic tissue include direct and indirect fibrosis markers. In recent years, non-invasive methods have drawn much interest. The method is based on the study of tissue elasticity, which depends on tissue density, and hence on the level of fibrogenesis. Non-invasive methods include elastography and elastometry [9].

Currently, a unified approach using standardized techniques is commonly used and several indicators of indirect fibrosis markers are reduced to absolute units, with transfer to the stage and degree of activity according to METAVIR (scoring system for assessing the degree of fibrosis). International requirements for the morphological assessment of liver fibrosis include the conclusion of the METAVIR stage of fibrosis and the degree of its activity [4].

Comorbidity of diabetes mellitus (DM) with other diseases leads to worsen carbohydrate and lipid metabolism, immune system response and antioxidant system. In the case of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), dyslipidemia is revealed by activation of free fatty acids synthesis, leading to stimulation of lipid peroxidation and, as a result, to inflammatory necrotic and fibrotic changes in hepatocytes [1].

Therefore, one of the priority tasks is to determine the mechanisms of immune response disorders in the comorbid diseases of DM.

The hormone of the epiphysis and extra pineal tissues - melatonin is considered to be one of the most important indicators of nonspecific defense. Existing data show the stimulating effect of melatonin on the immune system function. A number of studies shows that in conditions of immune dysregulation, melatonin manifests immunotropic properties [3].

Melatonin shows antioxidant activity, which makes it possible to use it in cases of free radical damage to DNA, proteins and lipids. Melatonin can be considered as immune buffer that exhibits immunostimulatory activity in conditions of immunosuppression or has anti-inflammatory properties in cases of acute inflammation [2].

There are data on the possible use of melatonin for the prevention of liver damage with circulation disorders

leading to hepatocyte dystrophy and preventing the proliferation of connective tissue in the triad region, sclerosing the blood vessels of the hepatic veins, resulting dystrophic-degenerative change. Possibility of using melatonin for the correction of morphological liver disorders in alimentary obesity was studied [5].

There is an assumption that the secretion of melatonin directly affects the secretion rhythms not only endocrine, but also on immune system [6]. Data are presented on the expression of melatonin receptors in β -cells of pancreatic islets, mainly MT2 receptors. It is suggested that melatonin may contribute to the optimization of carbohydrate metabolism in conditions of low secretion of insulin [7,8,10]. At the same time, there is a point of view that diabetes mellitus (DM) shows a oppositely directed physiological action of hormones - insulin and melatonin. The activity of insulin decreases at night, and the concentration of melatonin in this pathology, on the contrary - increases.

However, the effect of the progression of hepatocyte fibrosis on the secretion of melatonin in patients with type 2 DM and NAFLD is still unexplored.

Objective - to study the peculiarities of melatonin secretion in the urine in patients with diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with manifestations of fibrosis and its relationship with some metabolic and immunological indicators.

Material and methods. To achieve this goal, 23 patients with type 2 DM and NAFLD were examined. The degree of fibrosis in patients was diagnosed on the basis of static elastography and indirect fibrosis markers.

Evaluation of the presence and extent of fibrosis was carried out using the classification (discriminant) Bonacini scoring scale. INR, ALT/AST and platelet ratio were measured. Based on the values of the fibrosis index, an evaluation of the intensity of fibrosis was performed and the correspondence of the fibrosis stage to the results of the histological evaluation of METAVIR was determined.

In 16 patients (69.6%), NAFLD was diagnosed in the stage of mild fibrosis - the Bonacini index was 1 to 3 points, which corresponded to F0-F1 on the METAVIR scale (in 9 patients Bonacini index was 1-2 points, and in 7 patients - 3 points). In 5 patients (21.7%), whose Bonacini index exceeded 3 points, a moderate degree of fibrosis was diagnosed. Only 2 (8.7%) patients did not have any fibrotic disorders, so they were excluded from the further study.

All patients were assessed for the excretion of melatonin and albumin in daily urine, as well as the determination of homocysteine in the blood. The determination of melatonin (n-acetyl-5-methoxytryptamine) in daily urine was carried out. The normative values were 36-51 nmol/day for females over the age of 13 years, for males older than 15 years - 62-84 nmol/day [2].

The level of L-homocysteine in human serum was determined by the enzymatic method on Roche / Hitachi cobas c analyzers.

The excretion of albumin in the urine was determined by immunoenzymatically.

Evaluation of the inflammatory status of patients was carried out by means of calculation of the index of segmented neutrophils / lymphocytes (ISNL), which shows the relationship between nonspecific and specific protection.

ISNL = stab neutrophils + segmented neutrophils / lymphocytes. Normal index is 2.47

To determine the relationship between level of melatonin and fibrosis, a correlation analysis was performed using the Spearman rank correlation coefficient.

To determine the relationship between the level of melatonin and other indicators, a correlation analysis was performed using the Pearson correlation coefficient.

Results and their discussion. The melatonin excretion in urine in patients with type 2 DM and NAFLD was not relevant to the degree of fibrosis, its average level was 89.50±16.66 mmol/day, which exceeded the reference values (Table 1).

To assess the state of inflammation in 21 patients with type 2 diabetes and NAFLD in the stage of fibrosis, the ISNL index was determined.

Only 6 patients (28.6%) who were diagnosed with the mild degree of fibrosis exceeded the normal range by 2.47, which confirmed the presence of an inflammatory reaction in these patients. The average values of ISNL are represented in Table 2.

When performing the correlation analysis, a weak inverse correlation was established between the melatonin level and the ISNL ($r=-0.14$). Thus, the increase of melatonin level in patients with type 2 DM and NAFLD is associated with the presence of fibrotic changes in the liver and a decrease of inflammatory process.

Some biochemical, hormonal and immunological parameters were studied as well (Table 3).

There were no significant differences in the parameters studied, depending on sex.

Correlation between the melatonin level and the remaining indicators was also interesting for us (Table 4).

Thus, a direct correlation between the METAVIR fibrosis stage and the level of melatonin in urine ($r=0.24$) was revealed.

In addition, during the correlation analysis, a strong inverse correlation between the melatonin level and T-lymphocyte helper cells (CD4) - ($r=-0.44$) was also seen, as well as a direct medium correlation between melatonin and T-lymphocytes (CD16) - ($r=0.32$).

Table 1. Excretion level of melatonin in urine in patients with type 2 DM and NAFLD

Index	Males, n=8	Females, n=13	Total, n=21
Melatonin in urine, mmol/day	83,0±29,87	92,5±23,28	89,5±16,66

Table 2. The index of ISNL in patients with type 2 diabetes in combination with NAFLD

Index	Males, n=8	Females, n=13	Total, n=21
ISNL	1,87±0,1	2,3±0,15	2,04±0,1

Table 3. Some biochemical, hormonal and immunological parameters in patients with type 2 DM and NAFLD

Index	Males, n=8	Females, n=13	Total, n=21
Gamma-glutamyltransferase (GGT), unit/L	56±6,2	49,9±10,95	52,3±7,09
Insulin, mC/ml	25,86±3,5	22,7±8,4	23,95±5,2
Homocysteine, µmol/L	12,4±8,5	10,37±3,26	11,19±2,29
Albumin in urine, µg/ml	29,9±19,7	2,4±0,68	14,24±7,1
T-lymphocytes Common	61,14±2,1	58,6±1,06	59,8±1,08
T-lymphocytes helpers (CD4)	45,6±1,8	43,9±0,4	44,7±0,9
T-lymphocytes suppressors (CD8)	13,3±0,45	12,0±1,06	12,6±0,6
T- lymphocytes activated (CD16)	41,1±1,7	39,25±1,46	40,1±0,8
Immunoregulatory index	3,45±0,14	3,89±0,48	3,68±0,28

Table 4. Correlation coefficients of melatonin level with some biochemical and immunological parameters in patients with type 2 diabetes and NAFLD

Index	Correlation coefficient	Error of correlation coefficient	t-test
Index of fibrosis	0,24	0,07	3,52
Gamma-glutamyltransferase (GGT)	-0,58	0,06	-9,96
Insulin	-0,37	0,07	-5,66
International normalized ratio (INR)	-0,09	0,07	-1,29
ALT	-0,27	0,07	-3,99
AST	-0,32	0,07	-4,67
ALT/AST	0,10	0,07	1,38
Platelets	0,07	0,07	1,02
ISNL	-0,14	0,07	-1,91
T-lymphocytes common	-0,07	0,07	-0,98
T-lymphocytes helpers (CD4)	-0,44	0,06	-6,82
T-lymphocytes suppressors (CD8)	-0,12	0,07	-1,71
T- lymphocytes activated (CD16)	0,32	0,07	4,66
Immunoregulatory index	-0,01	0,07	-0,09
Homocysteine	0,43	0,06	6,67
Albumin in urine	0,20	0,07	2,79

Thus, an increased level of urinary melatonin excretion in patients with DM type 2 and NAFLD in the stage of fibrotic changes was associated with a decrease of adaptive link of cellular immunity (CD4) and activation of the T-cell link that is responsible for the progression of apoptosis (CD16). These findings may indicate a decrease of the effects of melatonin as a factor of nonspecific defense, despite its high level of excretion in the urine, which is most likely due to a disorders of melatonin metabolism in the liver in the presence of fibrosis. All of the above raises doubts about the effectiveness of therapy with melatonin drugs in patients with DM type 2 and NAFLD in the stage of fibrosis.

In addition, there were some other direct correlations, which drew our attention, for instance the one revealed, between melatonin excretion and homocysteine ($r=0.43$), as well as between melatonin and albumin excretion in the urine ($r=0.20$).

Thus, an increased level of melatonin excretion in the urine can be not only a marker of liver fibrosis, but also a predictor of cardiovascular disorders in patients with DM type 2 diabetes and NAFLD. We hope to determine the above mentioned issue on the further stages of our study.

Conclusions.

- In patients with DM type 2 and NAFLD with manifestations of fibrosis, a direct correlation between METAVIR fibrosis stage and the level of urinary melatonin excretion was found.

- In patients with DM type 2 diabetes and NAFLD with manifestations of fibrosis, a weak correlation between the level of melatonin and ISNL is determined.

- Urine excretion level of melatonin in patients with DM type 2 and NAFLD in the stage of fibrotic changes

was associated with a decrease of adaptive link of cellular immunity (CD4) and activation of the T-cell link, which is responsible for the progression of apoptosis (CD16).

In patients with DM type 2 diabetes and NAFLD with fibrosis manifestations, a direct correlation between melatonin excretion and indicator of endothelial dysfunction: homocysteine and albuminuria was revealed.

REFERENCES

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Иммунотропные свойства эпифизарного мелатонина // Эксперим. и клинич. фармакология 2002; 65(5): 73–80.
2. Беспятых А.Ю., Бродский В.Я., Бурлакова О.В., Голиченков В.А., Вознесенская Л.А., Колесников Д.Б., Молчанов А.Ю., Рапопорт С.И. Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова Мелатонин: теория и практика. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2009: 99 с.
3. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Терапевтический архив 2007; 79(8): 1–4.
4. Жураковский И.П., Архипов С.А., Пустоветова М.Г., Кунц Т.А., Битхаева М.В., Маринкин И.О Антифибротический эффект мелатонина при формировании синдрома сочетанных дистрофически-дегенеративных изменений мезенхимальных производных при локальном хроническом воспалительном процессе // Сибирское Медицинское Обозрение 2011; 3(69).
5. Зубкова Г.В. Сб. Метод Друэкса в модификации научных трудов. 1974. В.109. С.77-81.
6. Мичурина С.В., Васендин Д.В., Ищенко И.Ю. Структурно-функциональные изменения в печени крыс вистар с экспериментальным ожирением и коррекцией мелатонином//

Известия Тульского государственного университета Естественные науки 2014; Вып. 1. Ч.1: 291–299.
7. Попов С.С., Пашков А.Н., Есауленко И.Э., Шульгин К.К., Агарков А.А. Применение мелаксена на фоне базисного лечения при терапии хронического алкогольного гепатита в стадии обострения // Вестник новых медицинских технологий 2013; 20(2): 134–138.
8. Lyssenko V. et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion // Nat. Genet. 2009; 41(1): 82–88.
9. Meng Yin, Javant A. Talwalkar, Kevin J. Glaser et al. A Preliminary Assessment of Hepatic Fibrosis with Magnetic Resonance Elastography // Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(10): 1207–1213.
10. Vico A.C., Lardone P.J., Álvarez-Sánchez N., Rodríguez-Rodríguez A., Guerrero J.M. Melatonin: Buffering the Immune System // Int J Mol Sci. 2013; 14(4): 8638–8683.

SUMMARY

FEATURES OF EXCRETION OF MELATONIN IN URINE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH MANIFESTATIONS OF FIBROSIS AND ITS RELATIONSHIP WITH CERTAIN METABOLIC AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS

^{1,2}Zemlianitsyna O., ²Polozova L., ²Karachentsev I., ¹Sinaiko V., ²Kravchun N.

¹Kharkiv National Medical University; ²SI «V. Danilevskiy Institute for Endocrine Pathology Problems at AMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

To study the features of secretion of melatonin in the urine in patients with DM type 2 and NAFLD with manifestations of fibrosis and its relationship with some metabolic and immunological parameters, 23 patients with DM type 2 and NAFLD were examined. The degree of fibrosis in patients was diagnosed on the basis of static elastography and the study of indirect fibrosis markers 16 persons (72%) diagnosed with mild fibrosis (F0-F1 on METAVIR), 5 people (18.2%) – with moderate fibrosis (F2-F3 on METAVIR). Only 2 (8.7%) patients did not have any fibrotic disorders, so they were excluded from the further study. All patients underwent determination of melatonin excretion of albumin and in daily urine, as well as the determination of homocysteine in the blood.

The level of excretion of melatonin in the urine in patients with DM type 2 and NAFLD did not depend on the degree of fibrosis and on the average was 89.50 ± 16.66 mmol/day, which exceeded the reference values. It has been established that the increase in melatonin level in patients with DM type 2 and NAFLD is associated with the presence of fibrotic changes in the liver and a decrease in the activity of the inflammatory process. In addition, a direct correlation was found between the excretion of melatonin and homocysteine ($r=0.43$), as well as between melatonin and albumin excretion in the urine ($r=0.20$).

Thus, an increased level of excretion of melatonin in the urine can be not only a marker of liver fibrosis, but also a predictor of cardiovascular disorders in patients with DM type 2 and NAFLD.

Key words: excretion of melatonin, melatonin in the urine, diabetes mellitus type 2, cardiovascular disorders, liver fibrosis

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ЭКСКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА С МОЧОЙ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С НЕКОТОРЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ФИБРОЗА

^{1,2}Земляничина О.В., ²Полозова Л.Г.,
²Кравчун Н.А., ²Караченцев Ю.И., ²Синайко В.М.

¹Харьковский национальный медицинский университет;
²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», Харьков, Украина

Для изучения особенностей секреции мелатонина с мочой у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с проявлениями фиброза и его взаимосвязи с некоторыми метаболическими и иммунологическими показателями обследовано 23 пациента с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП. Степень фиброза у пациентов диагностировалась на основании данных статической эластографии и изучения непрямых маркеров фиброза. У 16 (69,6%) пациентов диагностирована НАЖБП в стадии слабого фиброза (F0-F1 по шкале METAVIR), у 5 (21,7%) пациентов – умеренная степень фиброза. У 2 (8,7%) пациентов фиброзных проявлений не выявлено и они были исключены из исследования.

Всем пациентам определяли экскрецию мелатонина и альбумина в суточной моче, а также содержание гомоцистеина в крови. Уровень экскреции мелатонина с мочой у больных СД 2 типа и НАЖБП не зависел от степени фиброза и составил, в среднем, $89,50 \pm 16,66$ ммоль/сутки, что превышает референтные значения. Установлено, что повышение уровня мелатонина у больных СД 2 типа в сочетании с НАЖБП связано с фиброзными изменениями в печени и снижением активности воспалительного процесса. Выявлена прямая корреляционная связь между экскрецией мелатонина и гомоцистеина ($r=0.43$), а также мелатонина и альбумина с мочой ($r=0.20$). Таким образом, увеличенный уровень экскреции мелатонина с мочой, по всей вероятности, является не только маркером фиброза печени, но и предиктором сердечно-сосудистых нарушений у больных СД 2 типа и НАЖБП.

რეზიუმე

შარდით მელატონინის ექსკრეციის თავისებურების და მისი სხვადასხვა მეტაბოლურ და იმუნოლოგიურ პარამეტრებთან კავშირის განსაზღვრა პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, თანხვედრილი არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით და ღვიძლის მანიფესტირებული ფიბროზით

¹ო. ზემლიანიცინა, ²ლ. პოლოხოვა, ²ნ. კრავჩუნი, ²იუ. კარაჩენცევი, ²გ. სინაიკო

¹ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი; ²სახელმწიფო დაწესებულება “ვ. დანილევსკის სახ. უკრაინის ენდოკრინული პათოლოგიის პრობლემების ინსტიტუტი”, ხარკოვი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შარდში მელატონინის ექსკრეციის თავისებურების შესწავლა და მისი კავშირის დადგენა სხვადასხვა მეტაბოლურ და იმუნოლოგიურ პარამეტრებთან პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, თანხვედრილი არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით და ღვიძლის მანიფესტირებული ფიბროზით.

კვლევაში ჩართული იყო 23 პაციენტი შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით და ღვიძლის მანიფესტირებული ფიბროზით.

ღვიძლის ფიბროზის ხარისხი დიაგნოსტირებული იყო ელასტოგრაფიის სტატისტიკური მონაცემებისა და ფიბროზის არაპირდაპირი

მარკერების საფუძველზე. 16 (69,6%) პაციენტთან დიაგნოსტირდა არაალკოჰოლური ჰეპატოზი ფიბროზის საწყისი სტადიით (F0-F1 METAVIR-ის შკალით), 5 (21,7%) პაციენტთან - ფიბროზის მძიმე ფორმა. 2 პაციენტს ფიბროზი არ გამოუვლინდა და ისინი გამოირიცხა კვლევიან. ყველა პაციენტთან შეფასდა მელატონინის და ალბუმინის ყოველდღიური ექსკრეცია შარდით და ჰომოცისტეინის დონე სისხლში. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით და ღვიძლის მანიფესტირებული ფიბროზით მელატონინის შარდით ექსკრეციის დონე არ იყო დამოკიდებული ფიბროზის ხარისხზე და საშუალოდ შეადგენდა 89.50 ± 16.66 მმოლ/დღეში, რაც აღემატება რეფერენსულ მაჩვენებელს. დადგენილია, რომ მელატონინის დონის მატება პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, თანხვედრილი არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით და მანიფესტირებული ფიბროზის სტადიით უკავშირდება ღვიძლში მიმდინარე ფიბროზულ ცვლილებებს და ანთებითი პროცესის შემცირებას. აღმოჩენილია პირდაპირი კორელაცია შარდში მელატონინის და ჰომოცისტეინის ($r=0.43$) და მეტალტონინსა და ალბუმინის ექსკრეციებს შორის ($r=0.20$).

სავარაუდოა, რომ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით, არაალკოჰოლური ცხიმოვანი ჰეპატოზით და ღვიძლის მანიფესტირებული ფიბროზით შარდით მელატონინის ექსკრეციის დონის მატება არის არა მხოლოდ ღვიძლის ფიბროზის მარკერი, არამედ გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევის პრედიქტორიც.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Махамбеталиева Н.С., Мершенова Г.Ж., Сейтекова А.Н., Жумабекова И.К., Мирзаева Б.Н.

Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Распространенность метаболического синдрома (МС) в два раза превышает заболеваемость сахарным диабетом, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50% [1]. У пациентов с МС, представляющим собой совокупность ассоциированных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и ожирение риск инвалидизации увеличивается в несколько раз, трудоспособность снижается и сокращается продолжительность жизни, в среднем, на 7-12 лет [2].

Во всем мире проводятся работы по эпидемиологии метаболического синдрома. В Казахстане метаболический синдром распространен у 30-40% взрослой популяции. Распределение МС по возрастным катего-

риям выглядит следующим образом: мужчины в возрасте от 30 до 39 лет - в 3,2% случаев, от 40 до 49 лет - 12,2%, от 50 до 59 - 14,6%, от 60 до 69 лет - 22,6%; женщины: от 30 до 39 лет - менее, чем в 5% случаев, от 40 до 49 лет - 17%, от 50 до 59 - 30,8%, от 60 до 69 лет - 36,7%. У женщин показатели МС в возрасте 50-59 (30,8%) и 60-69 лет (36,7%) выше в сравнении с таковыми у мужчин в тех же возрастных категориях ($p<0,002$ и $p<0,05$, соответственно) [3,4]. В репрезентативной выборке среди взрослого населения г. Караганды распространенность МС составила 22% [5].

Целью исследования явилась оценка физического и психологического состояния здоровья больных метаболическим синдромом.

Материал и методы. Общее количество участников исследования составило 300 человек. Все респонденты были разделены на три группы. I группа включала 100 практически здоровых, II группу составили респонденты с абдоминальным ожирением (АО) и одним из критериев МС (АГ, гипергликемия

натошак, нарушение толерантности к глюкозе гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП) III группа - 100 больных с достоверным диагнозом метаболического синдрома. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика респондентов

Характеристика групп		практически здоровые (I группа)	без МС с АО (II группа)	с метаболическим синдромом (III группа)
Количество пациентов, n		100	100	100
Возраст (средний), года		44,5 ±9	46±2	48±8,5
Пол	М, n	56	42	49
	Ж, n	44	58	51

Таблица 2. Сравнительная характеристика II и III группы по критериям МС

Критерии МС	Респонденты без МС с АО (II группа)		Респонденты с МС (III группа)	
	мужчины n=42	женщины n=58	мужчины n=49	женщины n=51
Окружность талии	42	58	49	51
АГ	19	23	49	51
Гипертриглицеридемия	5	12	1	3
Гипергликемия натошак	7	9	27	29
Нарушение толерантности к глюкозе	1	2	9	11
Снижение ХС ЛПВП	4	4	8	3
Повышение ХС ЛПНП	6	8	4	5

Таблица 3. Показатели физического компонента в исследуемых группах (в процентах)

Показатели физического компонента КЖ	I группа - практически здоровые (n=100)	II группа - без МС (n=100)	III группа - с МС (n=100)
Физическое функционирование (ФФ)	96,0 (±4,0)	40,0 (±0,0) **	35,0 (±5,0) ***
Ролевое функционирование (РФ)	100,0	50,0 (±2,5) *	25,0 (±5,0) ***
Интенсивность боли (ИБ)	100	52,0 (±10,0) **	41,0 (±2,2) ***
Общее состояние здоровья (ОСЗ)	98 (±2,0)	60,0 (±10,0)	33,0 (±5,0) **

примечание: * - наличие статистически значимых различий по данному параметру между пациентами II и III групп в сравнении с I группой $p < 0,05$; *; $p < 0,01$ **; $p < 0,001$ ***

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту - 153 (51%) женщины и 147 (49%) мужчин.

Сравнительная характеристика II и III групп представлена в таблице 2.

Для оценки физического и психологического компонентов КЖ использован опросник «SF-36 Health Status Survey».

Результаты и их обсуждение. Сравнение результатов оценки физического компонента КЖ контрольной, II и III групп представлено в таблице 3.

Согласно данным таблицы 3, показатели физического компонента респондентов без МС и больных МС в 2-3 раза понижены в сравнении с контрольной группой и достоверно различны по всем показателям: физическое функционирование во II группе снижено

на 56%, в III группе - на 61%, ролевое функционирование во II группе снижено на 50%, в III группе - на 75%, интенсивность боли - на 48% и 59%, соответственно, общее состояние здоровья снижено на 38% во II группе и на 65% в III группе.

Сравнение показателей физического компонента КЖ больных II и III групп выявило отличие по всем показателям физического компонента на 10-25%. Существенная разница отмечалась в порядке уменьшения по следующим показателям: физическое функционирование на 5%, интенсивность боли на 11%, ролевое функционирование на 25%, общее состояние здоровья на 27%.

Проведено также сравнение результатов оценки психологического компонента, которое представлено в таблице 4.

Таблица 4. Показатели психологического компонента в исследуемых группах (в процентах)

Показатели психологического компонента КЖ	I группа - практически здоровые (n=100)	II группа - без МС (n=100)	III группа - с МС (n=100)
Жизненная активность (ЖА)	100	55,0 (±2,0) *	25,0 (±2,5) ***
Рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (РЭ)	96,6(±3,3)	45,0 (±3,3)	25,0 (±3,3) **
Психическое здоровье (ПЗ)	97,0 (±2,8)	67,0 (±2,4) **	36,0 (±1,2) ***
Социальное функционирование (СФ)	99,5 (±5,0)	50,0 (±1,2) *	20,0 (±2,5) ***

примечание: * - наличие статистически значимых различий по данному параметру между пациентами II и III групп в сравнении с I группой: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ ***

Согласно результатам оценки психологического компонента здоровья, показатели КЖ у больных II и III групп достоверно понижены в сравнении с данными контрольной группы в следующей последовательности: жизненная активность на 45,0% во II группе, на 75% - в III группе, рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием - на 51,6% во II группе, на 71,6% в III, психическое здоровье на 30% и 61%, соответственно, социальное функционирование на 49,5% и на 79,5% соответственно (таблица 4).

При сравнении показателей психологического компонента у больных II и III групп существенная разница отмечалась в порядке уменьшения по следующим показателям: рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием на 20%, социальное функционирование на 30%, психическое здоровье на 31%, жизненная активность и социальное функционирование на 30%. Снижение показателей физического и психологического компонентов КЖ у обследованных больных представлено рис. 1.

Снижение показателей физического и психологического компонента КЖ у больных II и III групп представлены на рис 2 и 3.

Снижение показателей физического и психологического компонента КЖ у респондентов без МС составило 49,5% и 46%.

Снижение показателей физического и психологического компонента КЖ у респондентов с МС составило 66,5% и 74%, соответственно.

С целью установления взаимосвязи симптомов депрессии и уровня тревоги, выявляемых при метаболическом синдроме с показателями качества жизни, пациентам проведено анкетирование по специальному опроснику Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Показатели уровня тревоги и депрессии в сравниваемых группах представлены на рис. 4 и 5.

У респондентов I группы признаки субклинической тревоги и депрессии отмечались в 21% случаев, признаки клинически тревоги и депрессии не выявлены.

У больных II группы без МС субклинические признаки тревоги и депрессии отмечались в 32% случаев, а клинически выраженные признаки тревоги и депрессии - в 23%. У больных III группы с МС субклинические и клинические признаки отмечались в 48% и 52%, соответственно.

В 45% случаев у больных II группы отсутствовала

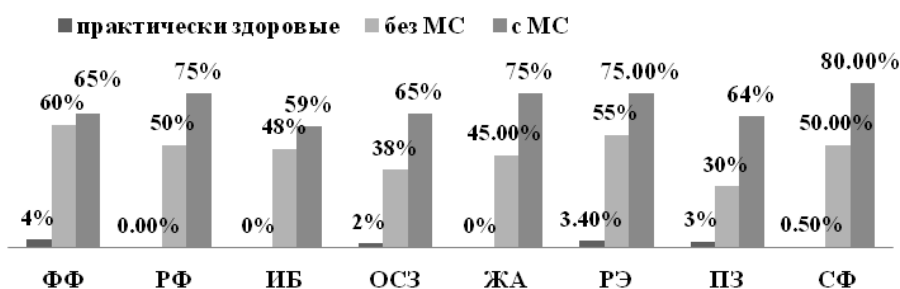


Рис. 1. Снижение показателей физического и психологического компонентов КЖ у обследованных больных

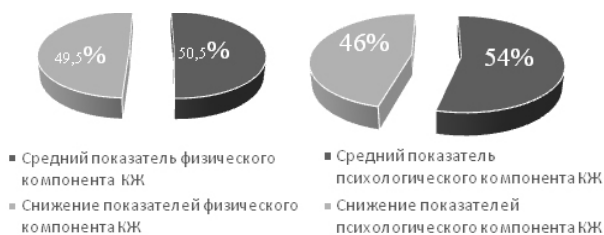


Рис. 2. Снижение показателей физического и психологического компонентов КЖ у респондентов без МС



Рис. 3. Снижение показателей физического и психологического компонентов КЖ у респондентов с МС



Рис. 4. Уровень тревоги и депрессии в сравниваемых группах

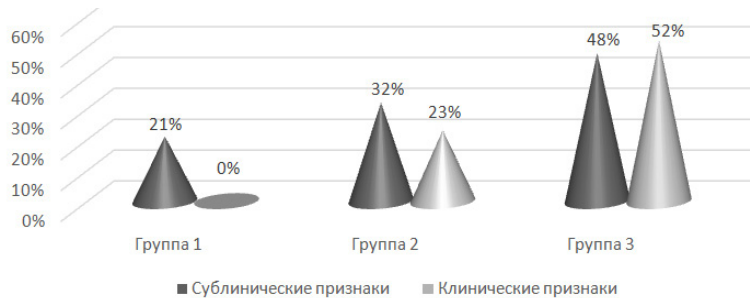


Рис. 5. Уровень тревоги и депрессии в сравниваемых группах

тревога и депрессия, тогда как у всех больных МС отмечались признаки тревоги и депрессии.

Результаты исследования выявили, что показатели физического и психологического компонентов КЖ у больных МС в сравнении с контрольной группой были снижены в 3 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии МС на КЖ.

В заключение следует отметить, что результаты анкетирования по специальному опроснику Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) выявили, что уровень тревоги и депрессии по шкале HADS зависели от продолжительности и компонентов МС.

У здоровых лиц признаки субклинической тревоги и депрессии отмечались в 21% случаев, у больных без МС и с АО субклинические признаки тревоги и депрессии выявлены в 32%, а клинически выраженные признаки тревоги и депрессии - в 23% при продолжительности болезни до 5 лет.

Выводы. 1. Показатели физического и психологического компонентов КЖ у больных МС достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с контрольной группой (практически здоровые) и группой без МС.

2. Снижение физического (66,5%) и психологического (74%) показателя КЖ респондентов с МС зависит от продолжительности болезни и ее компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абылайұлы Ж., Джусипов А.К., Беркинбаев С.Ф., Шалхарова Ж.С., Ошакбаев К.П. «Проект консенсуса по диагностике и ведению метаболического синдрома в Республике Казахстан. Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром. Реалии и перспективы в кардиологии и эндокринологии» // «Терапевтический вестник» 2008; 4(20): 27-32.

2. Аязбаиева Н.А. Метаболический синдром в практике терапевта // Терапевтический вестник – 2010; 3: 89-90.
3. Бритов А.Н. Метаболический синдром (риск сердечно-сосудистых заболеваний). 2005; 69-75
4. Беленков Ю.Н. Национальное руководство, 2008.
5. Белобородова А.В. Метаболический синдром и поражение: рациональный выбор фармакотерапии // Лечащий врач – 2010; - №2: - С. 23-28.
6. Блинов, А.С. «Клинические особенности метаболического синдрома на амбулаторном этапе» // Журнал «Здоровье и болезнь» 2001; №3(98): 27-30.
7. Власова А.В., Алиханова К.А. «Распространенности метаболического синдрома». Автореф. Диссертации; КГМУ: 2016.
8. Волков В.С. Эссенциальная артериальная гипертония при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. – 2011; - №2: - С. 64-65.
9. Маколкин В.И. Метаболический синдром. - Медицинское информационное агентство: 2010; - 144.
10. Ройтберг Г.Е. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике // Кардиология. – 2012; 10: - С. 45-50.
11. Шалхарова Ж.С. «Метаболический синдром: эпидемиология, диагностика, клиника и лечение». – Алматы: 2006.

SUMMARY

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Mahambetalieva N., Mershenova G., Seytekova A., Zhumabekova I., Mirzaeva B.

Karaganda State Medical University, Kazakhstan

The aim of the research - to assess physical and psychological state of health of patients with metabolic syndrome.

The total number of participants in the study was 300

people. All respondents were divided into three groups. The first group included 100 people practically healthy, the second group 100 people without MS and the third group 100 people with a reliable diagnosis of the metabolic syndrome.

To assess the physical and psychological components of the QOL, the «SF-36 Health Status Survey» questionnaire was used.

The results of the study showed that the indices of the physical and psychological components of QOL in patients with metabolic syndrome were reduced by 3 ($p < 0.05$) compared to the control group, which indicated the effect of the metabolic syndrome on QL. In patients with MS compared with the control group (1 group), the psychological component as a vital activity was reduced by 45%, role functioning due to emotional state by 55%, mental health by 33%, social functioning by 50%.

The results of the questionnaire on the Special Questionnaire of the Hospital Scale of Anxiety and Depression (HADS) for the purpose of a detailed analysis of anxiety and depression showed that the level of anxiety and depression on the HADS scale depended on the duration and components of the MS.

Indices of the physical and psychological component of QL in patients with MS significantly lower ($p < 0.05$) comparing with the control group (practical healthy) and with the group without MS.

The decrease in the physical (66.5%) and psychological (74%) state of QL health depends on the duration of the disease and on the components of the metabolic syndrome.

Keywords: life quality, metabolic syndrome, abdominal obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension, the questionnaire of hospital Scale of Anxiety and Depression (HADS).

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Махамбеталиева Н.С., Мершенова Г.Ж., Сейтекова А.Н., Жумабекова И.К., Мирзаева Б.Н.

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Целью исследования явилась оценка физического и психологического состояния здоровья больных метаболическим синдромом.

Исследовано 300 больных, которые были разделены на три группы: I группа - 100 практически здоровых лиц, II группу составили респонденты с абдоминальным ожирением (АО) и одним из критериев МС (АГ, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП). III группа - 100 больных с достоверным диагнозом метаболического синдрома.

С целью оценки физического и психологического компонентов качества жизни (КЖ) использован опросник «SF-36 Health Status Survey».

Результаты исследования выявили, что показатели физического и психологического компонентов КЖ больных МС в сравнении с контрольной группой были в 3 раза снижены ($p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии МС на КЖ.

Результаты анкетирования по специальному опроснику Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) с целью детального анализа тревоги и депрессии показали, что уровень тревоги и депрессии по шкале HADS зависят от длительности и компонентов МС.

На основании проведенного исследования следует заключить, что показатели физического и психологического компонентов КЖ больных МС достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с контрольной группой (практически здоровые) и с группой с ожирением и без МС. Снижение физического (66,5%) и психологического (74%) состояния зависят от продолжительности метаболического синдрома и его компонентов.

რეზიუმე

მეტაბოლური სინდრომით პაციენტების ფიზიკური და ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობის შეფასება

ნ. მახამბეტალიევა, გ. მერშენოვა, ა. სეიტეკოვა, ი. ჟუმაბეკოვა, ბ. მირზაევა

ყარაგანდის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ყარაგანდა, ყაზახეთი

კვლევის მიზანს შეადგენდა მეტაბოლური სინდრომით პაციენტების ფიზიკური და ფსიქოლოგიური ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება.

გამოკვლეულია 300 ავადმყოფი, რომელიც დაიყო სამ ჯგუფად: I ჯგუფი – 100 პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირი, II ჯგუფი – 100 პირი მეტაბოლური სინდრომის გარეშე და აბდომინური სიმსუქნით, III ჯგუფი - 100 პირი მეტაბოლური სინდრომის სარწმუნო დიაგნოზით.

სიცოცხლის ხარისხის ფიზიკური და ფსიქოლოგიური კომპონენტების შეფასებისათვის გამოიყენებული იყო კითხვარი «SF-36 Health Status Survey».

კვლევის შედეგებმა გამოავლინა, რომ მეტაბოლური სინდრომით პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის ფიზიკური და ფსიქოლოგიური კომპონენტები, საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, შემცირებულია 3-ჯერ ($p < 0,05$), რაც მიუთითებს მეტაბოლური სინდრომის გავლენაზე სიცოცხლის ხარისხზე.

შფოთვისა და დეპრესიის ჰოსპიტალური შკალის სპეციალური კითხვართ (HADS) ანკე-

ტირების შედეგებმა აჩვენა, რომ შფოთვისა და დეპრესიის დონე HADS-ის შკალით დამოკიდებულია მეტაბოლური სინდრომის ხანგრძლივობასა და კომპონენტებზე.

ჩატარებული კვლევის საფუძველზე ავტორები დაასკვნიან, რომ მეტაბოლური სინდრომით პაციენტების სიცოცხლის ხარისხის ფიზიკური და ფსიქოლოგიური კომპონენტების

მაჩვენებლები სარწმუნოდ ($p < 0,05$) დაბალია საკონტროლო ჯგუფთან (პრაქტიკულად ჯანმრთელები) და მეტაბოლური სინდრომის არმქონეთა ჯგუფთან შედარებით. ფიზიკური (66,5%) და ფსიქოლოგიური (74%) მდგომარეობის შემცირება დამოკიდებულია დაავადების ხანგრძლივობასა და მეტაბოლური სინდრომის კომპონენტებზე.

EFFECTIVE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTIONS WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS IN PRISONS SYSTEM

Vashakidze E., Imnadze T., Mikadze I.

*Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases;
Ministry of Corrections of Georgia, Medical Department*

Hepatitis C virus (HCV) belongs to one of the most widespread parenteral viral infections, persisting in 3% of world population. According to WHO data, over 170-300 million of people are infected by HCV presently. Hepatitis C follows acute course in 15% of patients, while in other 80-85% of patients it tends to go to chronic phase, which accounts for the fact that chronic hepatitis appears as a basic pattern of HCV infection.

Currently Hepatitis C virus accounts for the etiology of hepatic cirrhosis in 40% of cases, hepatocellular carcinoma in 60% of cases and the chief reason for liver transplantation in 30% of cases, respectively [1,2].

The incidence of HCV infection is highest in population of Georgia compared with other eastern European countries. Nowadays, hepatitis C is one of the most actual problems of healthcare in the country.

This problem is particularly severe in imprisoned patients. In general, the incidence of various infectious disorders is highest in this cohort, including HIV, Hepatitis B and C and tuberculosis. Such high incidence of infections compared with general population is conditioned by the behavior of prisoners and social economical problems, also the high transmission rate of these diseases among the prisoners [7].

Hepatitis C unquestionably represents the most frequent infective disease in correction department. The frequency of HCV in imprisoned subjects is 3-4 times higher compared with general population. Meta analysis of the studies conducted in different countries has revealed the direct correlation of HCV infection with intravenous drug abuse in imprisoned males.

Based on the problem urgency, the state program of Hepatitis C prevention, diagnosis and treatment was launched in the correction system of Georgia since 2014,

which implicated the identification of HCV virus infection level in imprisoned patients, treatment of infected individuals with latest medications and prevention of further spread of the disease.

The first stage of the study included treatment of patients with antiviral combined therapy (pegylated interferon $\alpha - 2a$ Pegferon and Ribavirin – Copegus). The results are published [11].

Since 2016, the treatment of prisoners within the program frames was continued by the medication Harvoni.

Harvoni represents combined drug with fixed dose (Ledipasvir 90 mg / Sophosbuvir 400 mg), which is administered orally once a day.

Ledipasvir represents the inhibitor of HCV virus NS5A, while Sophosbuvir is HCV nucleoside analogue NS5B polymerase inhibitor.

Harvoni is used in genotype I without Ribavirin (and its efficacy is higher than 95%); while in genotype II and III, it is used in combination with Ribavirin (efficacy 85-90%).

Harvoni has been used in USA since 2014. Main advantage of these regimens is the lack of side effects and contraindications for treatment; they can be used even in patients with decompensated hepatic cirrhosis (Harvoni is antiviral drug manufactured by United States pharmaceutical company “Gilead Sciences”) [3,9].

The aim of the study was to identify the effect of antiviral therapy with latest direct antiviral drugs in HCV infected imprisoned patients and management of treatment side effects in this cohort. The patient data were analyzed according to sex, age, HCV virus genotype and hepatic lesion.

Material and methods. 30 patients with chronic hepatitis C were taken under observation. The inclusion criteria for the study involved: adult age (> 18 years), patients of both sex, whose blood was identified positive for

anti-HCV antibodies by ELISA-3 and the diagnosis of active hepatitis C was additionally verified by identification of HCV RNA by PCR. Exclusion criteria included: infection with other hepatotropic virus – HDV, HBV, HIV; advanced concomitant diseases, pregnancy, also the disease with advanced stage of hepatic cirrhosis. From 300 patients involved in the study 190 were males and 110 females; the age ranged between $\approx 25 - 55$ years.

The studied patients were divided into 3 groups according to HCV genotype:

I group: infected by 1a/1b genotype – 150 patients

II group: infected by 2a/2c genotype – 20 patients

III group: infected by 3a genotype – 130 patients.

2 subgroups were identified in each group (based on Fib4):

a) Patients with low fibrosis degree (Fib4 - <1.45)

b) Patients with high fibrosis degree (Fib4 - >3.25).

Elastography procedure was applied in order to identify the fibrosis degree for Fib4 index – 1.45 – 3.25.

The patients were treated by combined regimen with Harvoni and Ribavirin.

1a/1b genotype – Harvoni;

2a/2c genotype – Harvoni + Ribavirin (<75 kg - 1000 mg; >75 kg – 1200 mg);

3a genotype – Harvoni + Ribavirin.

Depended on the fibrosis level, the treatment course would take 12 or 24 weeks (the study did not involve the patients with decompensated hepatic cirrhosis) [5,6].

The table below gives the starting biochemical indices collected from the study subjects.

ANOVA statistical test was applied to identify the reliability and significance of all acquired data (qualitative in its essence) depicted in percentage format.

Results and their discussion. Monitoring of side effects was included at every step of the treatment, which was nominally started as following: detailed analysis of the patient's medical history and defining the risk factors for the antiviral therapy side effects in given case; development of individual treatment regimen for each patient for successful management of side effects, involvement of other clinical specialty consultants per needed; explanation of side effects of the therapy and their management to the patients; monitoring of the patients and management of the side effects [10].

General side effects included asthenia, fatigue, tiredness, headache, insomnia, pruritus, rash, dry skin.

One of the most frequently encountered symptoms was fatigue, which was seen at any stage of treatment in 80% of patients. The possible causes of fatigue were routinely excluded; the mentioned suspected causes involved anemia, depression, thyroid dysfunction, raised blood glucose levels.

The clinical laboratory studies were applied to the patient at different steps, including: at 4th week of treatment – rapid viral response (RVR); at 12th week of treatment – end of treatment response (EOT); in case if needed, this was also done during 24 week antiviral therapy course. The study was performed at 4th week from beginning of therapy (RVR); 12th week – early viral response (EVR); at 24th week for end of treatment response (EOT) and in all cases after 3 months of completion of treatment for stable viral response (SVR). The patients with negative stable viral response were regarded as cured.

The biochemical markers received at the stage of treatment when RVR was measured in patients appeared to be improved compared with the indices found at 4th week.

In I and II subgroups from the 1st group (1a/1b, Fib4 - <1.45 ; Fib4 - >3.25) the rapid viral response was negative in all patients in 100% of cases.

The biochemical markers identified by the end of treatment was even more improved compared with the indices found at 12th week.

The EOT in I and II subgroups from 1st group was found negative in all patients (100%).

3 months after completion of therapy the stable viral response was found in 149 patients (99.3%) and only 1 patient showed virus detectable by PCR test indicating on relapse (0.7%).

I and II subgroups from 2nd group (2a/2c Fib4 - <1.45 ; Fib4 - >3.25) rapid viral response (RVR) was negative in all patients (100%).

The patients from I and II subgroup of 2nd group demonstrated biochemical markers to be decreased compared with the initial levels.

At this stage of treatment, the RVR biochemical markers acquired from these patients were markedly improved compared with the indices found at 4th week.

In I and II subgroups from the 2nd group (2a/2c Fib4 - <1.45 ; Fib4 - >3.25) the end of treatment response (EOT) was found negative in all patients (100%). The biochemical markers taken by the end of treatment were markedly improved compared with the same indices taken at 12th week.

Table 1. Starting biochemical indices collected from the study subjects

Biochemical indices	I genotype Mean / standard deviation	II genotype Mean / standard deviation	III genotype Mean / standard deviation	F	P
ALT	80.41 \pm 37.63	75.35 \pm 41.77	80.13 \pm 41.32	0.147	0.863
AST	48.88 \pm 25.96	43.9 \pm 29.01	49.05 \pm 27.51	0.333	0.717
GGT	73.94 \pm 27.55	67.9 \pm 23.26	70.66 \pm 28.65	0.732	0.482
T.BIL	21.41 \pm 5.33	21.95 \pm 3.94	21.8 \pm 4.84	0.260	0.771
Albumin	34.6 \pm 3.47	34.15 \pm 1.95	35.64 \pm 2.97	4.508	0.012
Pt	74.1 \pm 7.69	70.6 \pm 3.41	71.76 \pm 5.23	5.787	0.003

Table 2. The final biochemical markers acquired from the study groups

Biochemical indices	I genotype Mean / standard deviation	II genotype Mean / standard deviation	III genotype Mean / standard deviation	F	P
ALT	47.03±20.23	39.55±2.61	42.44±7.15	4.388	0.013
AST	31.65±17.16	23.05±5.81	26.8±10.27	6.102	0.003
GGT	52.61±18.35	48.5±11.82	45.04±15.73	7.014	0.001
T.BIL	19.23±2.98	19.25±1.41	19.25±2.18	0.004	0.996
Albumin	36.13±3.07	36.35±1.93	37.25±2.59	5.662	0.004
Pt	75.96±6.22	71.75±2.71	74.08±3.85	6.602	0.002

In I and II subgroups from the 2nd group (2a/2c Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the stable viral response (SVR) was negative in all patients (100%).

In I and II subgroups of the 3rd group (3a Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the rapid viral response (RVR) was negative in 100% of cases.

In I and II subgroups of the 3rd group the biochemical markers were markedly decreased compared with the initial findings.

In I and II subgroups of the 3rd group (3a Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the stable (rapid) viral response (RVR) was found in all patients (100%).

In I and II subgroups of the 3rd group (3a Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the end of treatment response was negative in all patients (100%).

At the completion of treatment, biochemical markers were found to be improved compared with the indices observed at 12th week.

The table below depicts the final biochemical markers acquired from the study groups.

In I and II subgroups of the 3rd group (3a Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) stable viral response (SVR) was found in 126 patients (97%). After 3 months from completion of treatment the virus was detectable with PCR in 4 patients. Therefore, only 126 patients out of 130 in the 3rd group completed the treatment successfully (97%) with stable viral response. In 4 patients (3%) there was a relapse [6,8].

Thus, in patients with type I genotype (1a/1b Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the rapid viral response (RVR) was achieved in 100%, end of treatment response (EOT) was also achieved in 100% and stable viral response (SVR) was achieved in 99.3%.

In patients with type II genotype (2a/2c Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the rapid viral response (RVR) was negative in 100%; end of treatment response (EOT) was negative in 100% and stable viral response (SVR) was achieved in 100%.

In patients with type III genotype (3a Fib4 - <1.45; Fib4 - >3.25) the rapid viral response (RVR) was negative in 100%; end of treatment response (EOT) was negative in 100% and stable viral response (SVR) was achieved in 97%.

Therefore, successful completion of treatment was achieved in 149 patients from type I genotype, 20 patients from type II genotype and 126 patients from type

III genotype subgroups.

Thus, HCV infection is widespread in correction department institutions. The diagnosis and treatment program for Hepatitis C is not applied in many countries. According to our study results, the final outcomes of antiviral treatment completed within the frames of this program, side effects developed during the course of treatment and their management are not significantly different from the results of antiviral treatment conducted in other population. Regardless of different psychological setting present in this type of institutions, this program is ongoing successfully and the observed results indicate on the importance of its continuation, as it will improve not only the life quality of the imprisoned patients involved in the program, but also will significantly decrease the overall medical expenses as a result of prevention of the disease progression and further infection transmission respectively, both within the correction departments as well as throughout the country.

REFERENCES

1. Dumont DM, ALLEN SA, Brockmann BW, Alexander NE, Rich JD. Incarceration, community health and racial disparities // J. Health Care Poor Underserved. 2013; 24:778-88.
2. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of hepatitis C Virus infectios // J. Hepatology 2011; 55: 245-264.
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // Hepatology, 2017; 66: 153-194.
4. Fazel S, Gram M, Kling B, Hawton K. Prison suicide in 12 countries: an ecological study of 861 suicide during 2003-2007 // Soc psychiatry Psychiatry Epidemiol 2011; 46:191-5.
5. Kirwan P, Evans B. Hepatitis C and B testing in English prisoners is low but increasing // J. Public. Health (oxf) 2011; 3:197-204.
6. Ly KN, Xing I, Klevens RM at all. The increasing burden of mortality fozfality from viral hepatitis in USA // Ann Intern Med 2012; 156; 271-278.
7. Messina, J.P., et al, Clobal distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes // Hepatology 2015; 61(1); 77-87.
8. Mitchell AE, Colvin HM, Ralmez Beasley R. Institute of medicine recommendation for the prevention an control of HBV and HCV // Hepatology 2010; 51: 729-733.
9. Serfaty, L; Follow-up of patients with chronic hepatitis C and a sustained viral response // Liver Int, 2016; 36(1): 67-71.
10. United Nations 45/111 Basic principles for the treatment of

prisoners, 1990. Available at: <http://www.un.org.documents/ga/ves45/111.htm>. Assessed 15 feb. 2013.

11. Vashakidze E., Imnadze T. Combined antiviral treatment of Hepatitis C virus infection with (peg – interferon – a pegferon and Ribavirin – copegus) in inmates // Georgian Medical News 2017; 3(264): 86-90.

SUMMARY

EFFECTIVE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTIONS WITH DIRECT ACTING ANTIVIRALS IN PRISONS SYSTEM

Vashakidze E., Imnadze T., Mikadze I.

Tbilisi State Medical University, Department of Infectious Diseases; Ministry of Corrections of Georgia, Medical Department

Hepatitis C is a widespread infectious disorder, accounting for chronic hepatic inflammatory condition – hepatitis, hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma throughout the world.

In Georgia, where the incidence of HCV infection in population is highest among eastern European countries, hepatitis C represents one the most actual problems of healthcare system.

The aim of the study was to identify the efficacy of antiviral therapy and management of side effects in HCV infected patients.

In the patients under observation with type I genotype, the rapid viral response (RVR) was negative in 100%. End of treatment response (EOT) was negative in 100%, and stable viral response (SVR) was negative in 99.3%.

In patients with type II genotype the rapid viral response (RVR) was negative in 100%, end of treatment response (EOT) was negative in 100% and stable viral response (SVR) was negative in 100%.

In patients with type III genotype: the rapid viral response (RVR) was negative in 100%. End of treatment response (EOT) was negative in 100% and stable viral response (SVR) was negative in 97%.

Thus, HCV infection is widespread in correction department institutions. According to our study results, the final outcomes of antiviral treatment completed within the frames of this program, side effects developed during the course of treatment and their management are not significantly different from the results of antiviral treatment conducted in other population. Regardless of different psychological setting present in this type of institutions, this program is ongoing successfully and the observed results indicate on the importance of its continuation.

Keywords: hepatitis C, harvoni, ribavirin, genotype, prison.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С АНТИВИРУСНЫМИ АГЕНТАМИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЮРЬМАХ

Вашакидзе Э.Т., Имнадзе Т.М., Микадзе И.Т.

Тбилисский государственный медицинский университет, департамент инфекционных заболеваний; Министерство по исполнению наказаний и профилактики, Грузия

Целью исследования явилась оценка эффективности противовирусного лечения HCV-инфицированных пациентов и менеджмент побочных эффектов.

Среди обследованных пациентов с I генотипом быстрый вирусный ответ был отрицательным в 100%, ответ в конце лечения – в 100%, стойкий вирусный ответ – в 99,3%.

Среди пациентов с II генотипом быстрый вирусный ответ был отрицательным в 100%, ответ в конце лечения – в 100%, SVR – стойкий вирусный ответ – в 100%.

Среди пациентов с III генотипом быстрый вирусный ответ был отрицательным в 100%, ответ в конце лечения – в 100%, стойкий вирусный ответ – в 97%.

На основании полученных результатов следует заключить, что программа противовирусной терапии HCV-инфицированных пациентов способствует улучшению качества жизни заключенных, сокращению медицинских расходов вследствие прогрессирования заболевания и препятствует распространению гепатита С как в учреждениях принудительного заключения, так и в масштабах всей страны.

რეზიუმე

ქრონიკული C ჰეპატიტის ეფექტური მკურნალობა პირდაპირი მოქმედების ანტივირუსული აგენტებით საპატიმროში

ე. ვაშაკიძე, თ. იმნაძე, ი. მიქაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი; საქართველოს სასჯელაღსრულების და პრობაციის სამინისტრო სამედიცინო დეპარტამენტი, საქართველო

შრომის მიზანს წარმოადგენდა HCV ინფიცირებული პაციენტების ანტივირუსული თერაპიის ეფექტურობის დადგენა და გვერდითი ეფექტების მართვა.

დაკვირვების ქვეშ მყოფი I გენოტიპით პაციენტებში სწრაფი ვირუსული პასუხი უარყოფითი

იყო 100%-ში; მკურნალობის ბოლოს პასუხი – 100%-ში, მყარი ვირუსული პასუხი - 99,3%-ში.

II გენოტიპით პაციენტებში სწრაფი ვირუსული პასუხი უარყოფითი იყო 100%-ში, მკურნალობის ბოლოს პასუხი – 100%-ში; მყარი ვირუსული პასუხი – 100%-ში.

III გენოტიპით პაციენტებში სწრაფი ვირუსული პასუხი უარყოფითი იყო 100%-ში, მკურნალობის ბოლოს პასუხი - 100%-ში; მყარი ვირუსული პასუხი – 97%-ში.

კვლევის შედეგად მიღებული მონაცემების საფუძველზე ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ HCV ინფიცირებული პაციენტების ანტივირუსული თერაპიის პროგრამა ეფექტურია, უზრუნველყოფს პატიმრების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას, დაავადების პროგრესირების გამო სამედიცინო დანახარჯების და C ჰეპატიტის გავრცელების შემცირებას, როგორც სასჯელაღსრულების დაწესებულებებში, ასევე მთელი ქვეყნის მასშტაბით.

СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И АДИПОКИНЫ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР)

¹Сулаева О.Н., ²Черешнева Е.В., ²Карташкина Н.Л., ²Иванова М.Ю., ²Цомартова Д.А.

¹Патоморфологическая лаборатория “CSD Health Care”, Киев, Украина; ²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Помимо участия в депонировании и метаболизме триглицеридов, жировая ткань (ЖТ) является общепризнанным активным эндокринным органом [1,14,16,30]. Нарушение функционирования жировой ткани связывают с развитием широкого спектра заболеваний [35]. Последнее десятилетие белая жировая ткань рассматривается как «ключевой орган, контролирующий продолжительность жизни» [13,20]. В принципе, связь между старением и жировой тканью является очевидной, поскольку с возрастом происходит увеличение массы тела, особенно в пострепродуктивном периоде [13,33], при этом эффект снижения продолжительности жизни при увеличении массы жировой ткани связывают с изменением экспрессии и спектра продуцируемых адипоцитами биологически активных молекул [19]. С ними же связывают повышение риска развития таких ассоциированных с возрастом нарушений, как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет типа 2 (СД2) и злокачественные новообразования [5,7-9,32,34]. Следует отметить, что за последние годы список секреторных продуктов адипоцитов существенно пополнился, а многочисленные экспериментальные и клинические исследования расширили представления о механизмах действия и биологических эффектах адипокинов [10,17,18,27,30]. В данном обзоре систематизированы данные о биологических эффектах и клиническом значении хорошо известных и недавно открытых адипокинов.

Секреторные продукты белой жировой ткани. На сегодня описан широкий список секреторных продуктов адипоцитов, насчитывающий несколько десятков

биологически активных молекул [1,10,14,27]. К ним, помимо элементов внеклеточного матрикса (коллаген I и III типов, протеогликаны) и ферментов их деградации (матриксные металлопротеиназы), относятся про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, липидные медиаторы воспаления, факторы роста и ангиопоэтические факторы, а также гормонально активные молекулы – адипокины [1,11,27,30]. Помимо хорошо известных адипонектина и лептина, за последнее десятилетие список адипокинов пополнился такими молекулами, как резистин, химерин, глипикан 4, висфатин, васпин, оментин (рис.). Адипокины реализуют свои эффекты посредством аутокринного, паракринного и эндокринного механизмов, и играют значимую роль в регуляции метаболизма и энергетического обмена. Они являются системными модуляторами голода и насыщения, пищевого поведения, метаболизма глюкозы и липидов, регулируют состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадаальной оси, продукцию половых стероидов, влияют на секрецию и реализацию сигнального каскада инсулина [9,13,17,30]. Одним из наиболее значимых клинических эффектов адипокинов является их участие в патогенезе инсулинорезистентности (ИР) и воспаления, что непосредственно определяет интерес к роли адипокинов в патогенезе ожирения, метаболического синдрома, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата, синдрома поликистоза яичников, злокачественных новообразований [3,5,9,11,21,26,31]. Стоит отметить, что адипоциты и секретируемые ими продукты существенно различаются – этот фактор определяется их локализацией.



Рис. Секреторные продукты адипоцитов и заболевания, связанные с их дисфункцией

Депоз-специфические особенности адипоцитов и спектра секретируемых адипокинов. Несмотря на сходную морфологию, адипоциты подкожной жировой ткани (ПЖТ) и висцеральной жировой ткани (ВЖТ) существенно различаются. Различия эти связаны с набором рецепторов на поверхности разных адипоцитов, особенностями метаболизма, компенсаторно-приспособительными реакциями при усиленном накоплении жира и спектром секретируемых адипокинов [4,25]. Типичными адипокинами ПЖТ являются адипонектин, лептин, апелин и глипикан 4 (Gpc4). Тогда как адипоциты ВЖТ экспрессируют оментин, васпин, висфатин, резистин, интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухолей α (TNFα) [4,10,23]. Описаны также половые особенности экспрессии адипокинов. У женщин отмечена более высокая продукция васпина, висфатина и лептина [35]. Тогда как у мужчин при ожирении более значимо повышаются уровни IL-6, резистина и оментина [17]. Кроме того, химерин и липокалин у мужчин экспрессируется в ВЖТ, тогда как у женщин экспрессия данных адипокинов отмечена преимущественно в ПЖТ [18,34]. Не менее важным является способ адаптации адипоцитов к увеличению потребления жира и калорий. Оказалось, что объем ПЖТ увеличивается за счет гиперплазии, тогда как для ВЖТ более характерной реакцией на избыточное потребление

калорий является развитие гипертрофии адипоцитов [4,8,23]. При этом гипертрофия адипоцитов в ВЖТ ассоциирована с утратой способности клеток накапливать избыток жира, что ведет его эктопическому отложению в других тканях и сопровождается феноменом липотоксичности [32]. При выраженной гипертрофии адипоциты также попадают в условия ограниченного кровоснабжения и гипоксии, что ведет к изменению экспрессии порядка 1300 генов [16]. Ключевую роль при этом играет активация экспрессии HIF-1α, включающая каскад сигнальных событий, ведущих к активации ангиогенеза и воспаления [6,25]. Помимо гипертрофированных адипоцитов, на гипоксию реагируют также преадипоциты и макрофаги, и эта реакция проявляется повышением продукции провоспалительных факторов [2,35]. Вследствие этого именно ВЖТ является источником провоспалительных цитокинов (IL-6, TNFα, резистин, васпин), которые вносят вклад в развитие ИР [11,12,21,35].

Адипокины и воспаление. В норме адипоциты секретируют преимущественно адипонектин, способствующий поддержанию M2 (противовоспалительного) фенотипа макрофагов [3]. При гипертрофии и гипоксии в адипоцитах повышается экспрессия таких адипокинов, как лептин, резистин, IL-1β, IL-6, TNFα, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и матрикс-

ная металлопротеиназа-2 (ММР-2), но снижается продукция адипонектина [5,20]. Продуцируемые провоспалительные цитокины стимулируют активацию в макрофагах NF-kB и их трансформацию в провоспалительный M1-фенотип с параллельной активацией рекрутирования цитотоксических CD8 лимфоцитов [25]. В норме M1 тип макрофагов формируется при остром повреждении и действии классических активаторов, включая интерферон γ (ИНФ γ), бактериальный липополисахарид, TNF α [2]. Однако при ожирении индуктором трансформации M2 макрофагов в M1 тип является гипоксия, активирующая (прямо и через изменение спектра адипокинов) в макрофагах экспрессии NF-kB, считающегося классическим регулятором провоспалительных событий [3]. Результатом этого является активация продукции активных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, а также хемокинов, привлекающих в зону повреждения нейтрофилы, эозинофилы и моноциты, а также разные подтипы лимфоцитов [17,25]. Не удивительно, что висцеральное ожирение сопровож-

дается увеличением уровня воспалительных маркеров, включая С-реактивный белок. Закономерно, что хирургическое удаление ВЖТ у животных и людей нивелирует признаки воспаления и резистентность к инсулину [4,12]. Напротив, селективное удаление подкожного жира, например, при липосакции сопровождается ухудшением метаболического профиля. В экспериментальных исследованиях показано, что при удалении 50% ПЖТ отмечено увеличение ВЖТ, что сопровождалось повышением резистентности к инсулину и выраженной тенденцией увеличения отложения жира в печени [23,25].

Адипокины – биологические эффекты и клиническое значение. Адипонектин является одним из ключевых адипокинов жировой ткани и играет роль физиологического сенситизатора инсулина (таблица). Адипонектин экспрессируется в основном в адипоцитах глутео-фemorальной ПЖТ, и его уровень выше у женщин [17]. Адипонектин является одним из немногих адипокинов, уровень которого находится в обратной зависимости от объема жировой ткани.

Таблица. Биологические эффекты и клиническое значение адипокинов

Адипокин	При ожирении	Биологический эффект
Адипонектин	↑	Улучшает энергетический обмен: ↑ чувствительность к инсулину ↑ окисление липидов ↓ накопление жира, Антиатерогенные эффекты: ↓ адгезию моноцитов ↓ апоптоз, ↑ ангиогенез ↓ пролиферацию гладких миоцитов стенки сосудов ↓ ET-1 индуцированную гипертрофию кардиомиоцитов ↓ повреждение миокарда при ишемии
Апелин	↑	Суммарный антидиабетический эффект ↑ чувствительность к инсулину Антиатерогенный эффект ↓ развитие атеросклеротических бляшек ↓ АД, ↓ сердечную недостаточность ↓ повреждение кардиомиоцитов при ишемии Кардиопротективный эффект ↑ сокращение миокарда
Васпин	↑	Висцеральный адипокин ↑ захват глюкозы адипоцитами Противовоспалительный эффект ↑ секрецию адипонектина ↑ чувствительность к инсулину
Висфатин	↑	Клинический маркер атеросклероза ↑ воспаление сосудистой стенки, ↑ дестабилизацию атеросклеротической бляшки. ↑ рост гладких миоцитов сосудистой стенки ↑ пролиферацию эндотелиоцитов ↑ эндотелий-зависимую вазодилатацию ↓ апоптоз гладких миоцитов и эндотелиоцитов

Глипикан-4	↑ в ВЖТ ↓ в ПЖТ	↑ сигнализацию инсулина ↑ дифференцировку адипоцитов
DPP4	↑	↓ инсулиновую сигнализацию в адипоцитах
РАИ1	↑	↑ отложение жира ↑ резистентность к инсулину.
IL-6	↑	Провоспалительный цитокин ↓ аппетит, ↑ затраты энергии, ↓ чувствительность к инсулину.
Лептин	↑	Регулирует аппетит ↑ окисление жиров и расход энергии, ↑ чувствительность к инсулину. Проатерогенный эффект за счет: ↑ воспаления в стенке сосудов ↑ эндотелиальной дисфункции
Липокалин-4	↑	↑ транспорт липофильных веществ (ретиноиды, стероиды, арахидоновая кислота).
Оментин	↓	↑ захват глюкозы адипоцитами ↑ эндотелий-зависимую вазодилатацию ↓ воспаление в стенке сосудов ↑ чувствительность к инсулину ↓ миграцию эндотелиоцитов и ангиогенез
Резистин	↑	Провоспалительный цитокин ↑ экспрессию молекул клеточной адгезии ↑ инсулинорезистентность ↑ секрецию TNFα ↑ риска коронарной патологии ↑ пролиферации эндотелиоцитов коронарных артерий ↑ пролиферации гладких миоцитов стенки аорты ↑ проатерогенных воспалительных маркеров ↓ брадикинин-индуцированную дилатацию коронарных артерий
RBP 4	↑	↑ инсулинорезистентность
TNFα	↑	↓ аппетит, вызывает кахексию, ↓ секрецию инсулина ↓ чувствительность к инсулину. ↑ липолиз
Химерин	↑	Модулятор воспаления ↓ воспаление в стенке сосудов ↑ адипогенез Регулирует метаболизм глюкозы ↑ ангиогенез ↑ жесткости сосудов
SERPs	SERP1 ↓ в ПЖТ SERP2-4 ↑ в ПЖТ и ↑ в ВЖТ	↑ секрецию адипонектина ↑ адипогенез SERP1 – противовоспалительный эффект SERP2 – антагонист SERP1

примечание: ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ↑ - увеличение, ↓ - снижение, RBP4 – ретинол-связывающий белок, SERP - секретируемые frizzled-related белки, DPP4 – дипептидил пептидаза 4, TNFα – фактор некроза опухоли α, РАИ1 - ингибитор активатора плазминогена, IL-6 – интерлейкин 6

Увеличение объема ВЖТ сопровождается снижением экспрессии адипонектина [5,9]. Среди благоприятных эффектов адипонектина следует отметить выраженное противовоспалительное действие, а также антиапоптотический и проангиогенный эффекты [24]. Он оказывает значимое протективное влияние на развитие широкого спектра хронических заболеваний и играет ключевую роль в развитии антидиабетического потенциала антагонистов PPAR γ , особенно в условиях диеты с высоким содержанием жиров [6,24,31]. Описан вариант генетически детерминированной гипoadипонектинемии. Носители такой мутации имеют выраженную склонность к развитию метаболического синдрома. Снижение уровня адипонектина сегодня считают информативным критерием повышенного риска развития атеросклероза, ожирения, ревматоидного артрита, остеоартрита, СД2, поражения печени, кардиоваскулярной патологии, включая артериальную гипертензию и коронарную патологию сердца [6,13,28].

Лептин – пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен, вырабатывается преимущественно в подкожной жировой клетчатке и в меньшей степени висцеральными адипоцитами [13]. Относится к адипокинам, оказывает анорексигенное действие, подавляя аппетит через модуляцию уровня нейропептида Y. Лептин синтезируется преимущественно в ПЖТ, особенно активно у женщин [5,25]. Его экспрессия в ВЖТ крайне низкая. Хотя при ожирении уровень лептина повышается, данное состояние сопровождается развитием резистентности к лептину [26], соответственно, при ожирении функциональные эффекты лептина ограничены. Следует отметить, что большинство эффектов лептина на метаболизм реализуется через центральные механизмы [9]. В экспериментальных работах показано, что восстановление чувствительности рецепторов лептина в мозге у *db/db* мышей при полном выключении рецепторов лептина на периферии вызывает нормализацию метаболического фенотипа [10]. Помимо влияния на аппетит и потребление пищи, лептин играет значимую роль и в деятельности других органов и систем. Так, доказаны эффекты лептина на скелетные ткани: данный адипокин регулирует ремоделирование кости и дифференцировку хондроцитов [13,22]. Кроме того, мишенью лептина являются иммунокомпетентные клетки. К иммуномодулирующим эффектам лептина относятся следующие: индукция экспрессии цитокинов; активация макрофагов; повышение цитотоксичности NK; стимуляция Th1 при ингибировании Th2, активация дендритных клеток; увеличение продукции ИЛ-2 и усиление пролиферации наивных Т-лимфоцитов [20,23,27]. Комбинированное влияние лептина на иммунные клетки и ангиогенные предшественники определяет потенциальную роль лептина в развитии и прогрессировании опухолей

(например, опухолей грудной железы) [7,8]. Повышение уровня лептина ассоциировано с развитием ИР, ревматоидного артрита, остеоартрита, гепатита, воспалительных заболеваний кишечника [9,11,35].

Резистин – уникальный регулятор, который относится к не так давно описанному семейству полипептидов – резистин-подобных молекул (RELMs) [5,10]. Известно, что резистин может вызывать ИР и оказывать влияние на иммунные клетки. В исследованиях *in vitro* показано повышение секреции резистина адипоцитами при обработке их эндотоксином (LPS) [12]. Кроме того, введение в культуру адипоцитов рекомбинантного резистина приводит к повышению уровня IL-6, TNF α , а также экспрессии TLR2, IKK β и JNK, что свидетельствует о возможной роли резистина в провоспалительных событиях через активацию NF- κ B и JNK путей [32]. Повышение уровня резистина зарегистрировано при ожирении, СД2, синдроме апноэ, хронических заболеваниях почек, атеросклерозе, артрите, жировом поражении печени, кардиоваскулярной патологии [21,35].

Ретинол связывающий белок 4 (RBP4), ассоциированный с развитием ожирения и ИР, продуцируется преимущественно адипоцитами ВЖТ и является маркером висцерального ожирения [4,21]. При СД2 отмечено повышение в плазме крови уровня RBP4, а также транстретина – молекулы, стабилизирующей RBP4 и повышающей период его полужизни [8]. Ряд исследований подтвердили наличие позитивной связи между концентрацией RBP4 и показателями, отражающими развитие метаболического синдрома. В связи с этим уровень RBP4 в плазме крови считается одним из информативных индикаторов развития метаболического синдрома [12].

Экспрессия TNF α и IL6 – хорошо известных провоспалительных цитокинов, увеличивается в адипоцитах в условиях гипоксии, наблюдаемой при гипертрофии адипоцитов ВЖТ [10], что приводит к развитию субклинического воспаления, наблюдаемого у пациентов с ожирением. Хотя исходно считается, на сегодняшний день установлено, что основным источником TNF α являются макрофаги жировой ткани [3,29]. При ожирении уровень TNF α позитивно коррелирует с другими маркерами воспаления и ИР [6,24,32]. Применение ингибитора TNF α у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом ведет к уменьшению уровня маркеров воспаления, нормализации уровня глюкозы, а также повышению уровня адипонектина, позитивно влияющего на чувствительность клеток-мишеней к инсулину [4]. Стоит отметить, что длительное время при избыточном потреблении калорий и висцеральном ожирении, TNF α действует преимущественно локально, и его системная концентрация может оставаться в пределах нормы [24]. В отличие от этого, IL-6 освобождается гораздо более активно, его уровень коррелирует с увеличением ИМТ

и плазменным уровнем свободных жирных кислот [10]. При этом источником IL-6 являются как адипоциты ВЖТ, так и макрофаги, продуцирующие данный цитокин в систему портальной вены, откуда он попадает в печень, стимулируя продукцию гепатоцитами С-реактивного белка, являющегося одним из маркеров воспаления [2,17]. В жировой ткани и ткани печени, IL6 повышает резистентность к инсулину за счет стимуляции супрессора цитокинового сигнала 3 (SOCS3), который, в свою очередь, блокирует фосфорилирование инсулинового рецептора и активацию его сигнальных путей [14].

Висфатин также известен как колоние-стимулирующий фактор пре-В клеток (PBEF) или Никотинамид фосфорибозилтрансфераза (NAMPT). Висфатин не является специфическим секреторным продуктом адипоцитов [4]. Помимо жировой ткани, он экспрессируется также лейкоцитами, мышечными клетками и гепатоцитами. При ожирении, основным источником висфатина могут быть не столько адипоциты, сколько провоспалительные макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань [35]. Роль и механизмы действия висфатина по сей день не изучены. Известно, что экспрессия висфатина повышается при ожирении, однако механизмы его участия в развитии ИР и СД2 требуют дальнейшего выяснения. Тем не менее, доказана ассоциация повышения уровня висфатина с развитием СД2, ревматоидного артрита, септического шока, поражения легких [35].

Оментин секретируется, в основном, клетками стромальной васкулярной фракции (SVF), которые считаются источником формирования новых адипоцитов [32]. Уровень циркулирующего оментина снижается у пациентов с ожирением и СД2 [11]. Экспрессия гена оментина выше в ВЖТ, чем в ПЖТ [33] как у мужчин, так и у женщин. Не исключается влияние на его экспрессию андрогенов [30]. Показано, что низкая концентрация тестостерона сопряжена с более высоким уровнем оментина [11]. Оментин повышает захват глюкозы в адипоцитах *in vitro* через повышение фосфорилирования протеинкиназы В (АКТ) и трансдукции сигнала инсулина [27]. Кроме того, оментин считается противовоспалительным цитокином, который ограничивает эффекты TNF α - через ингибирование ERK/NF- κ B пути в эндотелиоцитах [24], а в гладких миоцитах оментин ингибирует действие TNF α через ингибирование p38 и JNK путей [29]. Эти данные свидетельствуют о важной роли оментина в увеличении чувствительности к инсулину и ограничении воспаления, однако клиническое значение данного адипокина требует дальнейшего изучения.

Апелин экспрессируется в различных тканях, в том числе в жировой, и оказывает позитивный эффект на чувствительность к инсулину, захват глюкозы и липолиз в скелетных мышцах и в жировой ткани [11,18]. Кроме того, апелин является одним

из регуляторов артериального давления и оказывает влияние на несколько типов иммунокомпетентных клеток. Необходимо подчеркнуть про-ангиогенный эффект апелина. Во многом его действие сходно с эффектами VEGF, одного из ключевых стимуляторов ангиогенеза [18]. При быстром увеличении объема жировой ткани проангиогенные факторы играют ключевую роль в поддержании адекватного кровотока, доставки нутриентов и кислорода, а также ремоделировании ЖТ. Кроме того, показано провоспалительное действие апелина и позитивная связь между уровнями апелина и TNF α , равно как и других провоспалительных цитокинов [14,33] как на системном, так и на локальном уровнях – в пределах жировой ткани. В дальнейшем выявлено, что апелин стимулирует экспрессию адгезионных молекул (VCAM и ICAM) через стимуляцию NF- κ B и JNK сигнального пути, что подтверждает роль апелина как провоспалительного адипокина [12,34]. При ожирении, нарушении толерантности к глюкозе и СД2 отмечено увеличение уровня апелина в плазме крови, тогда как ограничение потребления калорий и снижение веса сопровождалось снижением уровня апелина в плазме крови [34].

Ингибитор активатора плазминогена 1 (РА11), ингибирующий фибринолиз, также является продуктом секреторной активности, в основном, адипоцитов ВЖТ. Уровень РА11 тесно коррелирует с массой висцерального жира при ожирении, демонстрируя связь между ожирением и тромботическими нарушениями [10,31].

Экспрессия белка *дипептидил пептидазы (DPP)-4*, нового адипокина, роль которого ранее описана в инкретиновой системе, значительно повышается в ВЖТ при ожирении [12,23]. Основным клеточным источником секреции DPP4 являются дифференцированный адипоциты. В гораздо меньшем количестве этот адипокин экспрессируется в клетках SVF и макрофагах. DPP4 медирует ИР [14,19]. Повышение уровня этого адипокина снижает эффекты инсулина на адипоциты через снижение инсулин-стимулированного фосфорилирования АКТ [11]. Сывороточный уровень DPP4 напрямую ассоциирован с гипертрофией абдоминальных адипоцитов, ИР и метаболическим синдромом [32,35].

Химерин, также известный как белок, обеспечивающий ответ при активации рецептора ретинола (retinoic acid receptor responder 2 - RARRES2), исходно синтезируется в адипоцитах в виде неактивного прекурсора – прохимерина [34]. Последний превращается в химерин путем отщепления С-терминального фрагмента сериновыми протеазами, исключительно в условиях воспаления. Ключевым стимулятором продукции химерина в адипоцитах является TNF α [29]. Химерин играет значимую роль в регуляции адипогенеза и контроле метаболических процессов в адипоцитах, а также регулирует гомеостаз глюкозы и модулирует воспаление [32].

Эффект химерина заключается в индукции миграции лейкоцитов, повышение адгезии макрофагов к VCAM-1 и фибронектину, что потенцирует локальное воспаление. В активированных макрофагах химерин стимулирует фагоцитоз [11]. У пациентов с коронарной патологией и СД2, повышение уровня химерина позитивно коррелирует с маркерами воспаления, включая TNF α , IL6, С-реактивный белок, лептин и резистин [5,11,16].

Липокалин 2, также известный как липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов и 24p3, относится к суперсемейству липокалиновых белков [11]. Липокалины связывают и транспортируют липофильные вещества, такие как ретинол, арахидоновая кислота, и стероиды. Однако, высокоаффинный лиганд для липокалина 2 пока не известен. Циркулирующий уровень липокалина 2 позитивно ассоциирован с избыточным весом, однако уровень данного адипокина может меняться также под влиянием метаболической эндотоксемии и при избыточном потреблении насыщенных жиров [27]. Эти факторы, и возможно другие механизмы, по всей вероятности, объясняют связь повышенного уровня липокалина 2 с развитием синдрома поликистозных яичников и ИР. Экспрессия липокалина 2 в жировой ткани повышается при ожирении под действием воспалительных стимулов [12]. Липокалин-2, как и химерин у мужчин экспрессируется в большей степени в ВЖТ, чем в абдоминальной ПЖТ, тогда как у женщин - наоборот [1].

Поверхностный протеогликан *глипикан-4* (Gpc4) освобождается первично адипоцитами, подвергаясь протеолитическому расщеплению липазами, включая инсулин-регулируемую гликозилфосфатидилинозитол-специфическую фосфолипазу D (GPLD1) [26]. У лиц с нормальным весом экспрессия глипикана-4 выше в абдоминальной ПЖТ по сравнению с ВЖТ [25]. Однако при повышении индекса массы тела и окружности талии уровень мРНК Gpc4 в абдоминальной ПЖТ снижается, а в ВЖТ – нарастает, достигая максимальных значений при ожирении [33].

Семейство пяти *секретируемых frizzled-related белков*, называемых SFRP1–5, вовлечено в регуляцию адипогенеза. Уровень мРНК SFRP1 и SFRP 4 повышается во время адипогенной дифференцировки, что может свидетельствовать о проадипогенной роли данных факторов [16]. При ожирении уровень SFRP1 снижается в абдоминальной ПЖТ, но не меняется в ВЖТ, тогда как уровни SFRP2–4 повышаются более выражено в ВЖТ, а SFRP5 – не меняется. SFRP1 в абдоминальной ПЖТ негативно связан с ИМТ и ИР, он ограничивает секрецию провоспалительных цитокинов и увеличивает освобождение адипонектина. Плазменный уровень SFRP5 у женщин выше, чем у мужчин [33]. Однако интерпретация роли SFRP требует дальнейшего изучения.

Вастин (ингибитор сериновых протеаз из висцеральной жировой ткани, или серпинA12) является

адипокином повышающим чувствительность к инсулину [35]. У здоровых людей с нормальным весом уровень мРНК васпина не определяется. Индукция экспрессии васпина происходит при избыточном весе и ожирении в ВЖТ и/или в ПЖТ [33]. Введение васпина мышам с ожирением, вызванным диетой, восстанавливает чувствительность к инсулину. Этот эффект частично связан с нормализацией нарушенной экспрессии генов, связанных с развитием ИР, включая лептин, резистин, TNF α , транспортер глюкозы 4, и адипонектин [13,17,21]. Ряд исследований показал, что индукция экспрессии гена васпина в жировой ткани является компенсаторным механизмом, обеспечивающим естественную защиту от развития ИР [18].

Таким образом, секреция адипоцитов представлена широким спектром адипокинов, различающихся депо- и пол-специфической экспрессией, биологическими эффектами и ассоциацией с развитием различной патологии. Тесная связь адипокинов с регуляцией метаболизма, ангиогенеза и воспаления, а также иммуномодулирующие эффекты данных молекул определяют интерес к адипокинам в плане разработки новой стратегии коррекции метаболических нарушений. В целом адипокины представляют собой группу признанных и потенциальных биомаркеров для диагностики метаболических нарушений и прогнозирования течения широкого спектра заболеваний включая СД2, сердечно-сосудистые заболевания, а также опухолевую патологию. Изучение механизмов действия адипокинов открывает перспективы открытия новых мишеней коррекции метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 2006; 14(5):242–249.
2. Barinov EF, Sulaieva OM, Barinova ME. Molecular mechanisms of the iNOS regulation disorders in monocytes of patients with diabetic foot syndrome. *Klin khirurgiia*. 2010;4:40-4.
3. Barinov EF, Sulaieva ON, Barinova ME. Blood monocyte L-arginine metabolic changes in diabetic foot syndrome. *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. 2010;5:16-9.
4. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(3):343-68.
5. Bednarska-Makaruk M, Graban A. Association of adiponectin, leptin and resistin with inflammatory markers and obesity in dementia. *Biogerontology*. 2017;18(4):561-580.
6. Bik W, Baranowska B. Adiponectin—a predictor of higher mortality in cardiovascular disease or a factor contributing to longer life. *Neuroendocrinol Lett*. 2009;30(2):180–184.
7. Blecher C, Stadler SC. Obesity and Breast Cancer: Current Insights on the Role of Fatty Acids and Lipid Metabolism in Promoting Breast Cancer. *Front Endocrinol*. 2017;8:293.
8. Choi J, Cha YJ, Koo JS. Adipocyte biology in breast cancer: From silent bystander to active facilitator. *Prog Lipid Res*. 2017;69:11-20.
9. Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and

- regulators of the metabolic syndrome Ann N Y Acad Sci. 2010 Nov; 1212: E1–E19.
10. Esteve R. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100–12.
11. Flehmig G, Scholz M, Kletting N. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One.* 2014;9(6):e99785.
12. Gabriely I, Ma XH, Yang XM. Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: an adipokine-mediated process. *Diabetes.* 2002;51(10):2951–8.
13. Gomez-Serrano M, Camafeita E. Proteome-wide alterations on adipose tissue from obese patients as age-, diabetes- and gender-specific hallmarks. *Sci Rep.* 2016;6:25756.
14. Hepler C., Vishvanath L., Gupta R. K. Sorting out adipocyte precursors and their role in physiology and disease. *Genes Dev.* 2017; 31(2): 127–140.
15. Hernandez TL, Kittelson JM, Law CK, Ketch LL. Fat redistribution following suction lipectomy: defense of body fat and patterns of restoration. *Obesity.* 2011;19(7):1388–95.
16. Lawler HM. Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation, and Fibrosis in Obese J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1422–8.
17. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med.* 2013;34(1):1–11.
18. Masri B, Berghe LVD, Sorli C. Apelin signalisation and vascular physiopathology. *J Soc Biol.*2009;203(2):171–179.
19. Palmer AK, Kirkland JL Aging and adipose tissue: potential interventions for diabetes and regenerative medicine. *Exp Gerontol.* 2016;86:97–105.
20. Pararasa C. Ageing, adipose tissue, and inflammation. *Biogerontology.* 2015;16(2):235–48.
21. Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci.* 2016;23(1):87
22. Sanchez-Gurmaches J, Hung CM, Guertin DA. Emerging Complexities in Adipocyte Origins and Identity. *Trends Cell Biol.* 2016;26(5):313–326
23. Schlecht I, Fischer B. Relations of Visceral Adipose Tissue, Body Mass Index to Serum Concentrations of Parameters of Chronic Inflammation. *Obes Facts.* 2016;9(3):144–57.
24. Stanley TL, Zanni MV. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases adiponectin in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1): E146–E150.
25. Sulaieva O.N., Belemets N.I. Sex differences in metabolic control and obesity. *World of Medicine and Biology.* 2017;13(61):185–189
26. Sun Q, Shi L. Plasma retinol-binding protein 4 levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women. *Circulation.* 2013;127(19):1938–1947.
27. Tilg H, Moschen R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Rev. Immunol.* 2006; 6(10):772–783.
28. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia.*2012;55(9):2319–2326.
29. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and obesity. *Current Directions in Autoimmunity.* 2010;11:145–156.
30. Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. *EMBO J.* 2017;36(14): 1999–2017.
31. Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol.* 2016 Apr;8(2):93–100.
32. White UA, Fitch MD. Association of in vivo adipose tissue cellular kinetics with markers of metabolic health in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. doi: 10.1210/jc.2016-4000.
33. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):377–92.
34. Yu S, Zhang Y, Li MZ, Xu H, Wang Q Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients. *Chin Med J.* 2012;125:3440–3444
35. Zhang M, Hu T. Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Sci Rep.* 2015;5:18495.

SUMMARY

SECRETORY FUNCTION OF WHITE ADIPOSE TISSUE AND ADIPOKINES: BIOLOGICAL EFFECTS AND CLINICAL SIGNIFICANCE (REVIEW)

¹Sulaieva O., ²Chereshneva Y., ²Kartashkina N.,
²Ivanova M., ²Tsomartova D.

¹Pathomorphological laboratory "CSD Health Care", Kiev, Ukraine; ²Federal State Autonomous Institution for Higher Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University at Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Russian Federation

In addition to accumulation and metabolism of triglycerides, white adipose tissue is recognized as the active endocrine organ, whose dysfunction is associated with the development of a wide range of diseases. The secretome of adipocytes is represented by a wide range of adipokines, which vary in depot and sex-specific manner. In addition, adipokines have diverse biological effects, correlations with different metabolic features and functions. In this review, the data on biological effects, origin and the clinical significance of adipokines are discussed. The influence of adipokines on metabolism, sensitivity to insulin, vascular homeostasis, angiogenesis, repair, inflammation and immune cells are shown. Visceral adipose tissue accumulation is accompanied with adipocytes hypertrophy and overproduction of such proinflammatory and proatherogenic molecules like resistin, visfatin, vaspin, tumor necrosis factor, interleukin 6, lipocalin, glypican 4, RBP4 etc. There is a tight correlation between these adipokines level and development of insulin resistance, type 2 diabetes, cardiometabolic complications and cancer. Thus, adipokines represent a group of informative biomarkers for the diagnostics of metabolic disorders and the prediction of the outcome of the wide range of diseases. The study of the effects and mechanisms of the action of adipokines is the basis for determining new targets for therapy.

Keywords: adipose tissue, adipocytes, macrophages, adipokines, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, cancer

РЕЗЮМЕ

СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ БЕЛОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ И АДИПОКИНЫ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР)

¹Сулаева О.Н., ²Черешнева Е.В.,
²Карташкина Н.Л., ²Иванова М.Ю., ²Цомартова Д.А.

¹Патоморфологическая лаборатория “CSD Health Care”, Киев, Украина; ²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Российская Федерация

Помимо участия в депонировании и метаболизме триглицеридов, жировая ткань является общепризнанным активным эндокринным органом, а ее дисфункция ассоциирована с развитием широкого спектра заболеваний. Секретция адипоцитов представлена широким спектром адипокинов, различающихся депо- и пол-специфической экспрессией, биологическими эффектами и ассоциацией с развитием различных заболеваний. В данном обзоре систематизированы данные о биологических эффектах и клиническом значении адипокинов.

В работе обсуждаются влияние адипокинов на метаболизм, чувствительность к инсулину, состояние сосудистой стенки, ангиогенез, репарацию, воспаления, а также иммуномодулирующие эффекты данных молекул. Показаны депо-специфические особенности экспрессии адипокинов, связь адипокинового профиля с развитием инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа, кардиометаболических осложнений, злокачественных новообразований.

Таким образом, адипокины являются информативными биомаркерами развития метаболических нарушений, и применимы для прогнозирования течения широкого спектра заболеваний. Изучение механизмов действия адипокинов открывает перспективы открытия новых мишеней коррекции метаболических нарушений.

რეზიუმე

თეთრი ცხიმოვანი ქსოვილის სეკრეციული ფუნქცია და ადიპოკინები: ბიოლოგიური ეფექტები და კლინიკური მნიშვნელობა (მიმოხილვა)

¹ო. სულაევა, ²ე. ჩერეშნევა, ²ნ. კარტაშკინა,
²მ. ივანოვა, ²დ. ცომატოვა

¹პათომორფოლოგიური ლაბორატორია “CSD Health Care”, კიევი, უკრაინა; ²უმაღლესი განათლების ფედერალური სახელმწიფო ავტონომიური საგანმანათლებლო დაწესებულება “რუსეთის ფედერაციის ჯანდაცვის სამინისტროს მოსკოვის ი. სეჩენოვის სახ. პირველი სამედიცინო უნივერსიტეტი”, რუსეთის ფედერაცია

ცხიმოვანი ქსოვილი ტრიგლიცერიდების მეტაბოლიზმსა და დეპონირებაში მონაწილეობის გარდა, წარმოადგენს აღიარებულ აქტიურ ენდოკრინულ ორგანოს, მისი დისფუნქცია კი ასოცირებულია დაავადებათა განვითარების ფართო სპექტრთან. ადიპოციტების სეკრეცია წარმოადგენს არის ადიპოკინების ფართო სპექტრით, რომლებიც განსხვავდებიან დეპო- და პოლი-სპეციფიური ექსპრესიით, ბიოლოგიური ეფექტებით და სხვადასხვა დაავადების განვითარების ასოციაციით. მიმოხილვაში სისტემატიზირებულია მონაცემები ადიპოკინების ბიოლოგიური ეფექტების და კლინიკური მნიშვნელობის შესახებ; გაანალიზებულია ადიპოკინების გავლენა მეტაბოლიზმზე, ინსულინისადმი მგრძობელობა, სისხლძარღვოვანი კედლის მდგომარეობა, ანგიოგენეზი, რეპერაცია, ანთეზები და აღნიშნული მოლეკულების იმუნომოდულირებელი ეფექტები. ნაჩვენებია ადიპოკინების ექსპრესიის დეპო-სპეციფიური თავისებურებები, ადიპოკინების პროფილის კავშირი ინსულინრეზისტენტობის, შექრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის, კარდიომეტაბოლური გართულებების და ავთვისებიანი წარმონაქმნის განვითარებასთან. ამრიგად, გამომდინარე ჩატარებული კვლევის შედეგებიდან ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ ადიპოკინები წარმოადგენს მეტაბოლური დარღვევების განვითარების ბიომარკერებს და შეიძლება გამოყენებული იქნას ფართო სპექტრის დაავადებათა მიმდინარეობის პროგნოზირებისათვის. ადიპოკინების მოქმედების მექანიზმის შესწავლა უზრუნველყოფს მეტაბოლური დარღვევების კორექციის ახალი სამიზნეების დადგენის პერსპექტივას.

THE ROLE OF FRACTALKINE AND MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN THE PROGRESSION OF ASTHMA

Yeryomenko G.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Asthma remains one of the most pressing medical and social issues of our time, primarily due to extremely high prevalence of the disease. Thus, according to international experts (The Global Asthma Report of 2014) [10], no less than 334 million people, approximately 5% of the population of our planet, suffer from asthma. This is the average rate, while the prevalence is even higher among children and young adults (14 and 8.6%, respectively). A few years ago the experts estimated that 235 million people in the world are affected by asthma (The Global Asthma Report of 2011) [11,25]. The proportion of severe forms of the disease is increasing. It can be accounted for the environmental deterioration in the world, progressive urbanization and poorly controlled chemization of agriculture, the unhealthy lifestyle of a modern man, the increase in the frequency of genetic defects associated with the development of asthma and its severe course. According to the official statistics of 2015, the spreading of asthma is 489.8 cases per 100 thousand of urban population (it encompasses about 0.5% of the entire population), 23 cases of the incidence per 100 thousand people [3]. The important problem of a modern approach to the disease treatment is to study the mechanisms of evolution of progression of chronic disease, mastering of the disease prevention methods, maximum preservation of the functions of affected organs and systems. It fully concerns asthma, hypertension, obesity, type 2 diabetes mellitus, because the spread of these diseases is increasing in developed countries [5].

The current stage of asthma investigation is notable for finding sensitive and specific markers that allow to improve diagnosis at early stages of disease complications and to optimize treatment [9]. Timely diagnostics and composition of the disease course prognosis are essential elements of therapeutic-diagnostic process, which determine the treatment strategy and tactics [11].

Certain changes in asthma pathogenesis concepts have occurred recently. From the viewpoint of pathophysiological process, asthma is not viewed any more as variable bronchi narrowing, but considered as chronic inflammation of airways, regulated by various cellular elements and inflammation mediators [20,29, 30]. Asthma as a disease is essentially a rather complicated condition. Scientists worldwide try to achieve clear notions of the mechanism of pathological process development in asthma, which results in generation of various theories and hypotheses. Nevertheless, as for today, no distinct understanding of asthma pathogenesis is available. Endothelial function [8,26,28], in particular, regulation of chemotactic, inflammatory, and regenerative processes as response to local lesion [9] is of special interest in the study of mechanisms

of inflammatory process formation in asthma [14,15]. The triggers of pathological process can include hypoxemia, hypercapnia, bronchial obstruction and related ventilation disorders, pathological effect of bioactive substances, disorders of blood rheological properties etc. [23].

Vascular endothelium participates in regulation of vascular tone due to release of vasodilator and vasoconstrictor substances [12,28], i.e. the formation of endothelial dysfunction results in development of vasoconstriction, inflammation, and proliferation in vascular wall [3].

Complicated mechanism causing the affection of endothelial function can form pathological chain and promote maintenance and progression of further inflammation manifestations, and, concomitantly, the disease as a whole. It is worth mentioning that determination of the role of these mechanisms in asthma has not been appropriately justified. In view of this fact, the issue of diagnostics of endothelial function condition and its effect on the asthma course requires further thorough studies [27]. In view of the above, we should mention that the condition of histohematic barrier, in particular, its endothelial component, can not be disregarded in the study of asthma formation and progression. Endothelium, being spread together with vessels in all tissues and having weight of about 1.8 kg, can be deemed the largest endocrine organ in the human body [6, 9], which performs variety of essential functions, including barrier, transport, synthesis of proteins and vasoactive substances, actively participates in angiogenesis, blood clotting processes, regulates vascular tone and immune inflammatory reactions. Regulation of vascular tone and endothelial condition is performed due to balanced generation and release of vasodilator and vasoconstrictor substances [4,30].

It has been shown during the last decade that one of leading molecular markers of vasculature endothelium damage can be deemed monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fractalkine (CX3CL1), which are produced by monocytes, T-lymphocytes, fibroblasts, vascular endothelial cells, epithelial and smooth muscle bronchi cells [1,4,16,17]. It is known that CX3CL1 is the only chemokine associated with cellular membrane. It is expressed on the membrane, predominantly of brain, lungs, and heart cells. Thus, both CX3CL1 and MCP-1 belong to pro-inflammatory cytokines and are markers of endothelial dysfunction [18].

Purpose: to increase the effectiveness of diagnosis and prediction of adverse asthma comorbid conditions based on the study of clinical manifestations features, functional disorders of the airways and endothelial dysfunction.

Material and methods. 79 patients were selected for the study. All patients were divided into 3 groups: group I - patients with asthma (n=22); group II (n=24) - patients with asthma + diabetes mellitus type 2; group III (n=33) - patients with asthma + obesity + arterial hypertension (AH), control group (n=17) included healthy people. The diagnosis was based on the early stages of examination and treatment of patients. At most, the age of the examined patients in the whole group was 43.4±4.4; women dominated (60.9% - 42 patients).

The criteria for participants' inclusion to the study were as follows: the presence of chronic respiratory disease with different degrees of control, which includes the studied diseases – diabetes mellitus type 2, AH and obesity. The control group was made up of healthy volunteers who never had aggravating history and studied diseases, taking into account the principle of correlation according to anthropodemographic indicators. An essential condition for the participants was their willingness to take part in the experiment. The patients who suffered from any kind of pathology which could result in the further research outcomes but did not wish to participate in the study did not take part in it.

All the patients underwent clinical examination [13]. Spirography indicators were tested, and full patients' examination was performed [4]. CX3CL1 and MCP-1 levels were measured via immune-enzyme analysis using the system Ray Bio® Human Fractalkine from Ray Biotech, Inc., USA; "Human MCP-1" (eBioscience, Austria) respectively [6].

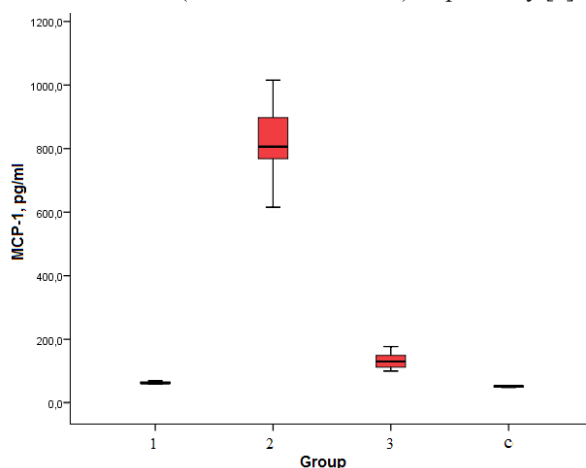


Fig. 1. Values of MCP-1 parameter in the studied groups

Table 1. Values of MCP-1 parameter in the studied groups (Me [Q25; Q75])

Group	MCP-1, ng/ml
I (n=27)	62.00 [61.00;66.00]
II (n=29)	806.14[768.36;904.37]
III (n=29)	130.12[112.22;149.94]
c (n=17)	52.11 [49.62;53.73]

note: $p_{1,2} < 0.001$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{1,c} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$; $p_{2,c} < 0.001$; $p_{3,c} < 0.001$, where p – probability of differences in the parameter values between the relevant groups: 1, 2, 3 and control (c) groups

Statistical processing of the study materials was performed using the software SPSS 19 for Windows. All statistical analyses were carried out in SPSS Version 19. Continuous variables were presented in the form of median and 25th–75th percentile values — Me [Q1–Q3].

Mann-Whitney U-criterion was used for determination of differences between independent samples. Kruskal-Wallis nonparametric test was used in the study of MCP-1 and CX3CL1 effects on endothelial function and external respiration function in tested comorbid conditions. The critical significance level in testing of the statistical hypotheses was taken equal to 0.05.

Results and their discussion. In bioethical aspect, the study was conducted in accordance with requirements of the Law of Ukraine “On Medicinal Products”, 1996, articles 7, 8, 12, principles of ICH GCP (2008), GLP (2002), “Procedure of Medicinal Products Clinical Trials and Expert Evaluation of Clinical Trial Materials” and “Typical Provision on Ethics Commission”, approved by the orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 523 dated 12.07.2012 and No. 616 dated 03.08.2012. The study was conducted with minimum psychological losses for the patients. The patients were fully informed of the study methods and scope. The study compliance with modern international and national requirements to bioethical norms has been approved by Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (meeting minutes No. 6 dated 03.06.2015).

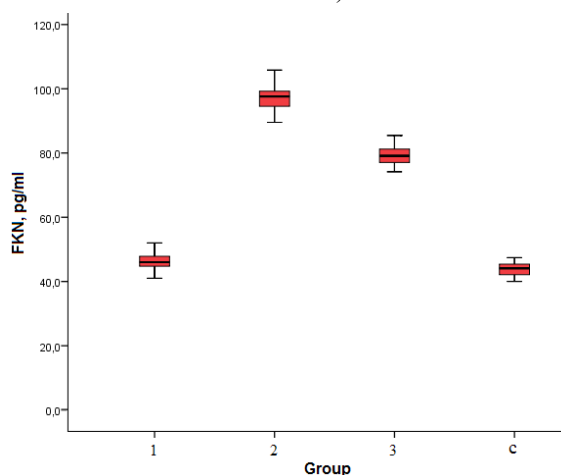


Fig. 2. Values of CX3CL1 parameter in the studied groups

Table 2. Values of CX3CL1 parameter in the studied groups (Me [Q25; Q75])

Group	Fractalkine, ng/ml
I (n=27)	46.00 [44.60; 48.10]
II (n=29)	97.60 [94.55; 99.25]
III (n=29)	79.14 [77.03; 81.44]
c (n=17)	44.12 [42.13;42.13]

note: $p_{1,2} < 0.001$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{1,c} < 0.002$; $p_{2,3} < 0.001$; $p_{2,c} < 0.001$; $p_{3,c} < 0.001$, where p – probability of differences in the parameter values between the relevant groups: 1, 2, 3 and control (c) groups

Table 3. Statistical characteristics of external respiration function parameters depending on comorbid conditions

Parameters	Group		
	I n=27	II n=29	III n=29
	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]	Me [Q25; Q75]
FVC, %	65.500 [60.000; 82.000]*.#	61.250 [54.250; 73.750]*.&	82.000 [58.950; 92.550]#.&
FEV1, %	52.250 [47.250; 64.350]#	51.500 [43.500; 61.750]*	65.000 [44.500; 87.000]#.&
FEV1/FVC,%	69.000 [61.880; 78.000]	70.000 [62.000; 78.620]	72.700 [62.000; 81.235]
MEF 25	48.950 [38.175; 72.800]	42.300 [30.000; 77.000]	65.000 [33.300; 92.100]
MEF 50	41.000 [26.875; 61.575]	41.000 [21.900; 74.200]	44.100 [26.900; 75.650]
MEF 75	53.950 [30.000; 75.900]	50.000 [27.100; 73.500]	44.000 [29.100; 80.500]

note: * – $p_{1,2} < 0.05$, # – $p_{1,3} < 0.05$; & – $p_{2,3} < 0.01$

Statistical processing of endothelium function parameters MCP-1 and CX3CL1 depending on comorbid pathology has revealed statistically significant elevated level of these parameters in all studied groups (Figs.1, 2). The most essential changes of the se parameters were registered in patients of the group 2, indicative of them ost pronounced endothelial dysfunction manifestations in this patient group (Tables 1, 2). The level of tested parameters depended on the effect of concomitant pathology on asthma (patient's belonging to one group or another) (Table 2).

The assessment of dependence between endothelium dysfunction markers and external respiration function was performed. It has been found out that MCP-1 affects vital pulmonary capacity ($\chi^2=14.466$; $p=0.002$) and FEV1 ($\chi^2=8.471$; $p=0.037$). CX3CL1 exerts the influence on these parameters as well ($\chi^2=19.385$, $p=0.001$); ($\chi^2=11.476$, $p=0.009$), respectively.

The obtained data are indicative not only of endothelial dysfunction in asthma patients with comorbid pathology, but also of the presence of interrelation between vascular endothelium function disorder and bronchial obstruction syndrome severity.

The decrease of rate parameter values, in particular, FEV1, MEF 25, MEF 50, and MEF 75 was identified in all patient groups, which is indicative of obstructive disorders of external respiration function and typical of severe disease course or asthma exacerbation. Nevertheless, only values of FVC% and FEV1 % parameters were reliably different in three studied groups (Table 3).

Elevated CX3CL1 and MCP-1 levels were observed in all the surveyed patients. CX3CL1 level in group I patients was 52.69 ± 0.71 ng/ml ($p < 0.05$), group II patients – 96.88 ± 1.26 ng/ml ($p < 0.001$), and group III patients – 79.56 ± 0.46 ng/ml ($p < 0.01$). As for MCP-1, its level in group I patients was 68.05 ± 0.87 ng/ml ($p < 0.05$), II patients – 839 ± 24.62 pg/ml ($p < 0.0001$), and group III patients – 137.98 ± 3.901 ng/ml ($p < 0.001$).

The obtained results were used to plot a scatter diagram which vividly demonstrated CX3CL1 and MCP-1 distribution levels and their dependence on comorbid pathology

(Table 1). According to this model, a specific regularity has been obtained: all the three groups were split into three clouds in terms of the results of laboratory assessment and functional state of lungs. Such dispersion enables to suggest CX3CL1 and MCP-1 influence on comorbidity at the endothelial level in asthma patients and determine the likelihood of disease progression associated with endothelial dysfunction.

This distribution allows to predict the severity of comorbid pathology and the degree of endothelial affection in patients with asthma and comorbid conditions [8].

The highest rates of CX3CL1 and MCP-1 have been reported in group II patients. According to the scientific sources, it happens due to several factors. One of these reasons is a genetic disposition. A version of MCP-1, G-2518 gene, which is expressively correlated with MCP-1 serum level, has been reported in many Europeans. Another reason is elevated glucose level, which, in its turn, increases the production of vascular endothelial CX3CL1 and MCP-1 by cells [7].

Conclusion: based on these data, we can assume that patients with a combination of asthma and diabetes mellitus type 2 demonstrate more cases of endothelial malfunction, leading to the worsening of respiratory function, compared to the group with asthma, obesity and arterial hypertension and the group without comorbidity.

Abbreviations:

Fractalkine: CX3CL1 MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1 FEV1: Forced expiratory volume in 1 sek. FVC: Forced vital capacity MEF: maximum expiratory flow AH: arterial hypertension ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

REFERENCES

1. Antonovych Zh.V. Natural regulatory T-cells and cytokines in bronchial asthma patients at different disease periods. Immunopathology, Allergology, Infectology/ Antonovych Zh.V., Tsariov V.P., Honcharova N.V. // Immunopathology, Allergology, Infectology – 2012; 4: 35–44.

2. Belovol A.N. Endothelial function: focus on nitrogen oxide /A.N. Belovol, I.I. Kniakova // Health of Ukraine.– 2012. – №1(21): Cardiology. Rheumatology. Cardiosurgery. – P.50-51.
3. Holovchenko Yu. I., Treshchinska M. A. Are view of modern concepts of endothelial dysfunction/ Yu.I. Holovchenko, M.A. Treshchinska // Rheumatology / Heumatology / Neurology. – 2008.– Vol. 2, No. 11.–P. 38-40.
4. Yelskii V.N. The role of endothelial dysfunction in genesis of cardiovascular diseases / V.N. Yelskii, N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, A.M. Salakhova // Journal of Academy of Medical Sciences of Ukraine. – 2008. – Vol. 14, No. 1. – P. 51-62.
5. Zaripova T.N. Comorbid conditions: their effects on inflammatory process in airways of bronchial asthma patients / T.N. Zaripova, I.I. Antipov // Cytokines and Inflammation.– 2015.– No. 4.– P. 23-28.
6. Kade A. Kh. Physiological functions of vascular endothelium /A.Kh. Kade, S.A. Zanin, Ye.A. Hubareva, A.Yu. Turovaia, Yu.A. Bohdanova, S.O. Apsaliyeva, S.N. Merzliakova// Fundamental Studies.– 2011.–No. 11-3. –P. 611-617.
7. Kochemasova T.V. Endothelial condition and adhesion of leukocytes in diabetes mellitus // Diabetes Mellitus. – 2000. – No. 3.–P.59-62.
8. Poliakov V.V. Clinical value of endothelial dysfunction in children with recurrent obstructive bronchitis and bronchial asthma / V.V. Poliakov, A.S. Senatorova // International Medical Journal. – 2012. –No. 2. –P.32-35.
9. Popova A. A. Endothelial dysfunction and its formation mechanisms /A.A. Popova, Ye.N. Berezikova, S.D. Maianskaia // Siberian Medical Survey. – 2010. –Vol. 64, No. 4.– P.7-11.
10. Feshchenko Yu.I. Bronchial asthma world wide and in Ukraine: How can its control be improved? /Yu.I. Feshchenko // Health of Ukraine, 2016.– No. 3 (35).– P. 11.
11. Chikina S.Yu. New look at bronchial asthma phenomena (a literature review) // Practical Pulmonology. – 2012. – No. 2. – P. 2-6.
12. Shyshkin A.N. Endothelial dysfunction and arterial hypertension / A.N. Shyshkin, M.L. Lyndina // Arterial Hypertension. – 2008. – Vol. 14, No. 4.–P.315-319.
13. Asthma control test and asthma quality of life questionnaire association in adults / A.O. Alpaydin, M. Bora, A. Yorgancioglu [et al.] // Iran J. Allergy Asthma Immunol. – 2012. –Vol. 11, No. 4. – P. 301-307
14. Insuela D.B.R., Silva P.M.R., Martins M.A., Carvalho V.F. The Yin Yang of hormones that control glucose homeostasis in asthma // J. Allergy Ther. 2013; 11: P.3–8.
15. Jani P.K. Complement MASP-1 enhances adhesion between endothelial cells and neutrophils by up-regulating E-selectin expression / P.K. Jani, E. Schwaner, E. Kajdácsi, M.L. Debreczeni, R. Ungai-Salánki, J. Dobó, Z. Doleschall, J. Jr. Rigó, M. Geiszt, B. Szabó, P. Gál, L. Cervenak // Mol Immunol.–2016. – Vol. 75.– P.38-47.
16. Jones BA, Beamer M, Ahmed S. Fractalkine / CX3CL1: a potential new target for inflammatory diseases. Mol Interv 2010; 10(5): 263-70.
17. Jun Panee. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes / Jun Panee // Cytokine –Issue 1, Oct. 2012 – Vol. 60, P.1–12
18. Kolářová H, Ambrůzová B, Svihálková Šindlerová L, Klinke A, Kubala L. Modulation of Endothelial Glycocalyx Structure under Inflammatory Conditions. Mediators Inflamm. 2014: 694312
19. Luo S. Isolation of Mouse Coronary Endothelial Cells / S. Luo, A.H. Truong, A. Makino // J Vis Exp. –2016. –Vol. 113. –doi: 10.3791/53985.
20. Rai N. Cellular and molecular mechanisms of action of poly-herbal preparation UNIM-352 in experimental models of bronchial asthma / Rai N., Ray A., Jamil S.S., Gulati K. // Indian J Exp Biol. – 2015. – Vol. 53, No. 10.–P.625-631.
21. Salvador B. Modulation of endothelial function by Toll like receptors / B. Salvador, A. Arranz, S. Francisco, L. Córdoba, C. Punzón, M.Á. Llamas, M. Fresno // Pharmacol Res.– 2016. – Vol. 108. – P.46-56.
22. Sayner S.L. Emerging themes of cAMP regulation of the pulmonary endothelial barrier // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2011. – Vol. 300, No. 5. – P. 667-678.
23. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma / Virchow J.C. Jr, Walker C., Hafner D. [et al] // Am J Respir Crit Care Med. – 1995. – Vol. 151. – P. 960–968.
24. Mehrad, B. Chemokines as mediators of angiogenesis/ B. Mehrad, M.P. Keane, R. M. Strieter // Thromb. Haemost. – 2007. – 97(5). – P. 755-762.
25. The Global Asthma Report 2011. Paris, France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
26. The Global Asthma report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014.
27. Vijay K. T. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases / K.T. Vijay, Willem I. De Boer, K.M. Virendra, J.M. Wolter, S.S. Hari // Cell Biochem Biophys. –2013. – Vol. 67. –P.219-234.
28. Wanner A. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research / A. Wanner, E. S. Mendes // Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. –P. 1344–1351.
29. Yu. M. Aberrant purine metabolism in allergic asthma revealed by plasma metabolomics / M. Yu, Feng-Xia. Cui, H-M. Jia, Ch. Zhou, Y. Yang, H-W. Zhang, G. Ding, Zhong-Mei Zou // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2016. – Vol. 120. – P. 181-189.
30. Zuo L. Molecular Regulation of Toll-like Receptors in Asthma and COPD / L. Zuo, K. Lucas, C.A. Fortuna, C-C. Chuang, T.M. Best // Frontiers in Physiology. –2015. – Vol. 6. – P.312. – doi:10.3389/fphys.2015.00312.

SUMMARY

THE ROLE OF FRACTALKINE AND MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1 IN THE PROGRESSION OF ASTHMA

Yeryomenko G.

Kharkiv National Medical University, Ukraine

To improve the effectiveness of diagnosis and prediction of adverse asthma comorbid conditions based on research of clinical manifestations features, functional disorders of the airways and endothelial dysfunction.

79 patients were selected for the study. All the patients were divided into 3 groups: group I – patients with asthma (n=22); group II (n=24) – patients with asthma + diabetes mellitus type 2; group III (n=33) - patients with asthma + obesity + arterial hypertension (AH) and control group (n=17) – healthy people. All the patients underwent clinical examination. Spirography indicators were tested,

and full patients' examination was conducted. The levels of fractalkine (CX3CL1) and Monocyte Chemoattractant Protein – 1 (MCP-1) were determined by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test using Ray Bio® Human Fractalkine system manufactured by Ray Biotech, Inc., USA; "Human MCP-1" (eBioscience, Austria), respectively. Statistical processing of parameters of endothelial function, MCP-1 and CX3CL1, depending on comorbid pathology, has identified statistically significant elevated level of the separameters in all studied groups. The most pronounced changes of both parameters were registered in group 2 patients, indicative of the most significant manifestations of endothelial dysfunction in this patient group. Assessment of endothelium dysfunction markers depending on external respiration function was performed. It has been found out that MCP-1 affects vital pulmonary capacity ($\chi^2=14.466$; $p=0.002$) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1) ($\chi^2=8.471$; $p=0.037$). Besides, CX3CL1 exerts influence on these parameters as well ($\chi^2=19.385$, $p=0.001$); ($\chi^2=11.476$, $p=0.009$), respectively. The decrease in rate parameters, in particular, FEV1, MEF 25, MEF 50, and MEF 75, was identified in all patient groups. Based on these data, we can assume that patients with a combination of asthma and diabetes mellitus type 2 demonstrate more cases of endothelial malfunction, leading to the worsening of respiratory function, compared to the group with asthma, obesity and arterial hypertension and a group without comorbidity.

Keywords: asthma, diabetes mellitus type 2, obesity, arterial hypertension, monocyte chemoattractant protein-1, fractalkine

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ФРАКТАЛКИНА И МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОТАКСИЧЕСКОГО ФАКТОРА-1 В ПРОГРЕССИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Еременко Г.В.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Цель исследования - повышение эффективности диагностики и прогнозирования неблагоприятных коморбидных состояний при бронхиальной астме на основе исследования особенностей клинических проявлений, функциональных нарушений дыхательных путей и эндотелиальной дисфункции.

В исследовании участвовали 79 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы: I группу (n=22) составили пациенты с астмой; II группу (n=24) - пациенты с астмой и сахарным диабетом 2-го типа; III группу (n=33) - пациенты с астмой, ожирением и артериальной гипертензией (АГ); контрольную группу (n=17) - здоровые лица. У пациентов оценены пока-

затели спирографии, проведено полное обследование пациентов. Уровни фракталкина (CX3CL1) и моноцитарного хемотаксического фактора-1 (MCP-1) определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием системы RayBio® HumanFractalkine производства RayBiotech, Inc., США и "Human MCP-1" (eBioscience, Austria), соответственно.

Статистическая обработка параметров эндотелиальной функции MCP-1 и CX3CL1, в зависимости от сопутствующей патологии, выявила статистически значимый повышенный уровень этих показателей во всех изучаемых группах. Наиболее выраженные изменения обоих параметров регистрировались у пациентов II группы, что свидетельствует о наиболее значительных проявлениях эндотелиальной дисфункции в этой группе пациентов. Проведена оценка маркеров дисфункции эндотелия в зависимости от функции внешнего дыхания. Обнаружено, что уровень MCP-1 влияет на величины жизненной емкости легких ($\chi^2=14,466$, $p=0,002$) и объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1) ($\chi^2=8,471$, $p=0,037$). CX3CL1 оказывает влияние на указанные параметры ($\chi^2=19,385$, $p=0,001$); ($\chi^2=11,476$, $p=0,009$), соответственно. Снижение параметров скорости, в частности, FEV1, MEF 25, MEF 50 и MEF 75 выявлено во всех группах пациентов.

Исходя из полученных данных, авторы предполагают, что пациентам с сочетанием астмы и сахарного диабета 2-го типа свойственно нарушение функции эндотелия, что приводит к ухудшению вентиляционной функции легких в сравнении с больными бронхиальной астмой, ожирением и артериальной гипертензией и без сопутствующих заболеваний.

რეზიუმე

ფრაქტალკინისა და მონოციტების ქემოტაქსიური ფაქტორი 1-ის როლი ბრონქული ასთმის პროგრესირებაში

გ. ერემენკო

ხარკოვის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ბრონქული ასთმის თანმხლები ქრონიკული მდგომარეობების ეფექტური დიაგნოსტიკა და პროგნოზირება კლინიკური გამოვლინებების თავისებურებებზე, სასუნთქი გზების ფუნქციურ დარღვევებსა და ენდოთელურ დისფუნქციაზე დაყრდნობით.

კვლევისთვის შერჩეული იყო 79 პაციენტი, რომლებიც გადანაწილდა 3 ჯგუფში: I ჯგუფი (n=22) - პაციენტები ბრონქული ასთმით; II ჯგუფი (n=24) - პაციენტები ბრონქული ასთმითა და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით; III ჯგუფი (n=33) - პაციენტები ასთმით, თანმხლები

სიმსუქნით და არტერიული ჰიპერტენზიით. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 17 წანმროთელმა პირმა. ყველა მათგანს ჩაუტარდა სრული კვლევა და განისაზღვრა სპიროგრაფიული მაჩვენებლები. ფრაქტალკინის (CX3CL1) და მონოციტის ქემოტაქსისური ფაქტორი 1-ის (MCP-1) დონე განისაზღვრა იმუნოფერმენტული ანალიზის (ELISA) Ray Bio® Human Fractalkine-ისა (Ray Biotech, Inc, USA) და "Human MCP-1" (eBioscience, Austria) ტესტების გამოყენებით.

ენდოთელური ფუნქციის პარამეტრების (MCP-1 და CX3CL1) სტატისტიკურმა დამუშავებამ, თანმხლებ პათოლოგიებზე დამოკიდებულებით, გამოავლინა ამ პარამეტრების მნიშვნელოვნად გაზრდილი დონე ყველა საკვლევ ჯგუფში. ცვლილებები ყველაზე მკვეთრი იყო მეორე ჯგუფში, რაც მიუთითებს მნიშვნელოვან ენდოთელურ დისფუნქციაზე ამ ჯგუფის ინდივიდებში.

ენდოთელური დისფუნქციის მარკერების შესწავლა მოხდა გარეთა სასუნთქი ფუნქციის შეფასების მიხედვით. გამოვლინდა, რომ MCP-1 გაველენას ახდენს ფილტვების სასიცოცხლო ტევადობაზე ($\chi^2=14.466$; $p=0.002$) და ფორსირებული ამოსუნთქვის მოცულობაზე 1 წამში (FEV1) ($\chi^2=8.471$; $p=0.037$). გარდა ამისა, აღნიშნულ პარამეტრებზე CX3CL1-იც ახდენს გაველენას ($\chi^2=19.385$, $p=0.001$); ($\chi^2=11.476$, $p=0.009$). პაციენტთა ყველა ჯგუფში გამოვლინდა სუნთქვის სიჩქარის პარამეტრების (FEV1, MEF 25, MEF 50 და MEF 75) შემცირება.

მიღებულ მონაცემებზე დაყრდნობით ავტორები დაადგენენ, რომ ენდოთელური დისფუნქციის უფრო მეტი შემთხვევა გამოვლინდა ბრონქული ასთმისა და შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის კომბინაციის მქონე პაციენტებში, რაც, თავის მხრივ, სუნთქვის ფუნქციის გაუარესების მიზეზს წარმოადგენს.

MEASUREMENT OF PERSONAL RISK BEHAVIOR IN OCCUPATIONAL RISK STUDIES AMONG HEALTH CARE WORKERS

¹Butsashvili M., ¹Kamkamidze G., ¹Kajaia M., ²Nelson K., ³Triner W., ⁴McNutt LA.

¹Health Research Union, Tbilisi, Georgia; ²Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore; ³Department of Emergency Medicine, Albany Medical College, Albany, New York; ⁴School of Public Health, University at Albany, State University of New York, Rensselaer, USA

In much of Eastern Europe and Central Asia, injection drug users (IDUs) form an important reservoir for hepatitis C virus (HCV) infection. Prevalence of HCV among IDUs varies by country but typically falls in the range of 70% to 90% [1,19,24]. Because IDU is associated with such a high risk of HCV, adjusting for it is imperative when studying other risk factors for HCV, including nosocomial, household and sexual transmission. Most studies on non-IDU risk factors for HCV measure IDU history through self-report. Unfortunately, IDU and other illicit activities are notoriously difficult to measure through self-report in both high risk groups and the general population. While questions about behavioral risk factors are widely employed in research, questions about socially disapproved behaviours are commonly under-endorsed. This can result in substantially biased estimates of HCV infection among non-IDUs. The significance of this issue cannot be overstated for Eastern Europe and Central Asia.

Infection with blood borne pathogens is considered a major occupational hazard for health care workers (HCWs), thus quantifying the risk of infection associated with various activities is essential to target interventions and develop thoughtful evaluation protocols [6,11,23].

Hepatitis C virus (HCV) is particularly useful in studying exposure to occupational risks because it has limited modes of transmission, making it easier to characterize instances of nosocomial infection. The primary alternative mode of transmission in much of the world is IDU. Thus, studies of occupational risk of blood borne pathogen infections need to measure this important potential confounder behaviour so that risk due to personal behaviour is not misattributed to occupational exposure.

In Eurasia, it is hypothesized that blood borne pathogens such as HCV are frequently transmitted in routine medical care, making HCV an important marker of potential breaks in universal precautions. In Georgia, anecdotal reports suggest that injection drug use is common in privileged young men and a growing number of young women. While data on IDU is scant here, it is roughly estimated that more than 350,000 people use injection drugs, with a very high prevalence of this behaviour among young adults. Approximately 58% of IDUs are infected with HCV [12]. Thus, IDU may be an important confounder in occupational studies in Georgia and throughout the region.

No validated questions or scales exist to measure injection drug use and other sensitive behaviors among

health professionals or the general population in Georgia, or to our knowledge, anywhere. Given the constraints of most occupational research, we studied the literature and asked experts to identify possible self-report measures that may be useful. None were identified. We decided that using a marker may be sufficient to identify possible IDUs for the purpose of controlling confounding by this factor. It is known that a risk factor for IDU is associating with individuals or groups of IDUs. More generally, risk behaviors, especially substance use (e.g., smoking, alcohol consumption, illegal drug use) are often shared by family members and close peers. We hypothesized that asking about the existence of friends, family and colleagues who are IDUs would be a particularly useful marker of IDU [7,9,17]. This hypothesis was based on research showing that indirect measures of friends' behaviors likely provided a better measure than self-report [11]. If our hypothesis is correct, then the factors associated with HCV infection would be more similar to the group of self-reported IDUs than those who report no injection drug use and having no family, friends or colleagues being IDUs.

Material and methods. A cross-sectional survey of physicians and nurses was conducted in five cities in Georgia. The seven hospitals (three located in Tbilisi, two in Western Georgia and two in Eastern Georgia) were selected to be representative of hospitals in the country. Potential study participants were randomly selected from the list of nurses and physicians in each hospital. Selected HCWs were invited to participate in the study and provided informed consent. Consenting HCWs were asked to complete a self-administered survey and provide blood for testing of HIV and hepatitis B and C.

The survey contained questions on demographic, professional, and clinical characteristics, and occupational and personal risk behaviors. Demographic factors collected included gender, age, and marital status. Professional characteristics included position (e.g., physician, nurse), year of graduation, and specialty (e.g., surgery, obstetrics). Occupational risk factors potentially related to exposure include frequency of medical procedures conducted, consistent use of gloves and protective equipment, and specific information on any exposures to blood and body fluids. Clinical risk factors include a history of medical care (e.g., surgery). Personal risk behaviors included use of injection drugs and having multiple sex partners.

To address the likelihood for under-reporting personal risk behaviors, we also asked about the proportion of friends, family and colleagues engaged in risk behaviors to determine if this indirect assessment may serve as a good proxy for personal risks. Three risk groups were created: self-reported IDU (Self IDU); at least one friend, family, or colleague uses injection drugs but no report of personal IDU (Associate IDU); and no report of self or associates using injection drugs (No IDU).

Approximately 2-3 ml venous blood was drawn for seroprevalence of anti-HIV, anti-HCV, anti-HBc, HBsAg using third-generation ELISA methods.

Approval by ethics committees in both Georgia and the United States were obtained prior to the collection of data. To protect confidentiality and guard against employment loss due to test results, all results were provided in person and all data was coded and immediately unlinked from the patient's name.

Data management and statistical analyses was performed using SPSS 20.0 and SAS. Descriptive statistics were used for characterisation of social-demographic data and blood and body fluid precautions. The analyses focus on anti-HCV because no staff was positive for HIV, and HBV is prevalent due to transmission via multiple types of exposure, making it a poor marker for occupational exposure to blood in Georgia. Further, HCV is rarely transmitted outside the injecting drug using population except for (hypothesized) exposures to contaminated equipment in medical care.

Bivariate analyses between IDU risk group and HCV prevalence included estimation of prevalence ratios with 95% confidence intervals. Log-binomial regression analysis was utilized to estimate the adjusted prevalence ratios between IDU risk group and HCV prevalence, adjusted for gender, age, occupation, job type, and type of procedures performed. We also estimated the distribution of self-reported behaviours at the workplace, frequency and circumstances of percutaneous injury or other exposure to blood and body fluids among the three IDU risk groups. Associations between IDU risk groups and HBV were computed as a control analysis and it was hypothesized no association would exist.

Results and their discussion. Of the 1600 HCWs randomly sampled, 1386 (86.6%) participated in the study, and 1312 (82.0% overall, 94.7% of participants) had sufficient information about injection drug use and friends, family and colleagues' drug use to include in the analyses. Approximately 80% of study participants were women; 51.4% were over 45 years of age and half were nurses (53.7%). The largest group of participants worked in surgery (28.7%) followed by internal medicine (19.5%) and the intensive care unit (ICU) (18.1%).

Only 10 HCWs reported ever using illicit injecting drugs. Among HCWs not reporting IDU, 75 participants (5.7%) said they had at least one friend, family member or colleague who used injection drugs. Bivariate analysis found antibodies to HCV were associated with IDU risk group with 20.0% among those reporting Self IDU, 9.3% for Associate IDU, and 4.6% for No IDU ($p=0.016$). This association appears to be largely driven by women's reports. Among women, antibodies to HCV were associated with IDU risk group with 10.3% for Associate IDU, and 3.6% for No IDU. Among men, the HCV prevalence was 9.8% for Associate IDU and 8.7% for No IDU. As expected, no association with HBV markers was identified (Table 1).

Bivariate associations of demographic, behavioral and occupational factors by IDU risk group are presented in Table 2. Compared to nurses, physicians were more likely to report having drug using associates; the proportion of IDU associates was highest among surgeons (10.1%), and male surgeons ($n=29$, 21.6%) were about twice as

likely to have drug using associates compared to female surgeons (n=5, 10.9%). Additionally, male surgeons were 4.8 times as likely to have HCV infection compared to

female surgeons (p=0.07), despite the fact that they likely have similar occupational exposures to blood borne viruses (Table 3).

Table 1. Bivariate analysis of injection drug use exposure and hepatitis infection markers

	N	Hepatitis Marker			
		n	%	PR	95% CI
Anti-Hepatitis C Virus					
Self-reported IDU*	10	2	20.0	4.38	1.24 , 15.54
Associates IDU	75	7	9.3	2.04	0.97 , 4.33
No IDU exposure	1227	56	4.6	1	--
Anti-HBc					
Self-reported IDU*	10	3	30.0	1.03	0.40 , 2.67
Associates IDU	75	21	28.0	0.96	0.66 , 1.40
No IDU exposure	1227	357	29.3	1	--
HBsAg					
Self-reported IDU*	10	0	0	--	--
Associates IDU	75	3	4.0	2.04	0.63 , 6.64
No IDU exposure	1227	24	2.0	1	--

* - Three risk groups were created: self-reported IDU (Self IDU); at least one friend, family, or colleague uses injection drugs but no report of personal IDU (Associate IDU); and no report of self or associates using injection drugs (No IDU)

Health care workers in the Associate IDU risk group tended to have higher rates of risky sexual behavior compared to those in the No IDU risk group (Table 2). About a fifth of those in the Self IDU and Associate IDU risk groups reported having two or more partners compared to about 4% of those in the No IDU Risk group (PR 5.05; 95% CI:3.0 – 8.55).

The frequency of self-reported occupational exposure to blood/body fluids was highest in the Associate IDU risk group: more than 1 in 4 reported frequent (≥ 5) blood splashes in their career (27.4%) compared to 13.7% in the No IDU risk group. Similarly, more than 5 cases of needle-stick injury were reported by 30.1% of the Associate IDU risk group compared to 19.2% of the No IDU risk group. A similar distribution was observed for unintentional cut with contaminated instrument (56.2% versus 37%, respectively).

A profound limitation in many studies designed to estimate the risk of HCV infection due to exposures other than IDU is the absence of a valid measure of ever using illegal injecting drugs. This is particularly important in regions like Eurasia where the IDU community is an important reservoir for HCV and thus a key confounder in risk factor studies. Many studies utilize self-report of IDU behavior and accept the limitation of under-reporting [4,14,15,20]. However, the under-endorsement of IDU behavior may sabotage studies in groups where there is a relatively high probability that several, possibly many, of the HCV infections are tied to IDU behavior. Few researchers have acknowledged the potential for under-en-

dorsement of IDU behavior as a possible reason for the findings, more often hypothesizing that other routes of transmission are plausible (e.g., non-injecting drug equipment, sexual transmission, shared household items such as razors and nail clippers) [13,16,22]. Yet, given that IDU just once in a lifetime is such an important risk factor for HCV in Eurasia and in some high risk groups worldwide, it is imperative that better measures be developed to remove the effect of confounding of IDU exposure to more correctly identify and quantify the risk of HCV transmission due to other mechanisms.

This study represents a milestone for measurement development by assessing the potential usefulness of a marker (social network use) to measure IDU among HCWs for the purpose of reducing confounding in occupational studies. We hypothesized that the measure would be associated with HCV prevalence. The study revealed higher HCV prevalence among persons reporting IDU among friends, family member or colleague compared to those who did not (9.3% versus 4.6%). While we fully acknowledge such measures will also have misclassification error, they may be a useful tool to reduce confounding by IDU through stratification.

The usefulness of this first step appears to have a gender differential. The association between IDU and HCV appears limited to women, but this is potentially because the vast majority of our respondents were women. Given the prevalence of IDU among Eurasian men, and the apparent willingness to report risky sexual behaviors, undocumented IDU is far more likely the reason for HCV

Table 2. Demographic, occupational and behavioral factors by IDU risk group*

Characteristics	Self-reported IDU		Associates IDU		No IDU exposure		p-value
	N	%	N	%	N	%	
<i>Age</i>							
18-24	1	10.0	17	22.7	55	4.80	0.03
25-34	1	10.0	27	36.0	191	16.7	
35-44	8	80.0	24	32.0	303	26.4	
45+	0	0	7	9.3	597	52.1	
<i>Gender</i>							
Male	6	60.0	42	56.0	212	17.3	<0.0001
Female	4	40.0	33	44.0	1013	82.7	
<i>Occupation</i>							
Nurse	2	20.0	18	24.0	681	55.8	<0.0001
Physician	8	80.0	57	76.0	539	44.2	
<i>Job type</i>							
Surgery	5	55.6	38	50.7	333	27.1	0.016
ICU	0	0	13	17.3	224	18.3	
Dialysis	0	0	2	2.7	90	7.3	
Int. medicine	2	22.2	8	10.7	245	20.0	
Lab	1	11.1	0	0	57	4.6	
OBGYN	1	11.1	10	13.3	193	15.7	
Pediatrics	0	0	4	5.3	85	6.9	
<i>Ever diagnosed or thought had STD</i>	0	0	12	16.0	40	3.3	<0.0001
<i>Number of sex partners in the past</i>							
None	2	25.0	20	26.7	468	41.7	0.016
One	4	50.0	39	52.0	611	54.5	
2+	2	25.0	16	21.3	42	3.7	
<i>Frequency of blood splash</i>							
No	5	55.6	28	38.4	641	54.0	0.044
Rarely	2	22.2	25	34.2	384	32.3	
Frequently	2	22.2	20	27.4	163	13.7	
<i>Frequency of needle stick injuries</i>							
No	5	50.0	26	35.6	649	55.0	0.005
Rarely	2	20.0	25	34.2	305	25.8	
Frequently	3	30.0	22	30.1	227	19.2	
<i>Frequency of cut with contaminated instrument</i>							
No	8	80.0	61	83.5	1024	88.9	0.011
Rarely	2	20.0	11	15.1	138	11.8	
Frequently	-	-	1	1.4	7	0.6	

* - Three risk groups were created: self-reported IDU (Self IDU); at least one friend, family, or colleague uses injection drugs but no report of personal IDU (Associate IDU); and no report of self or associates using injection drugs (No IDU)

infection than heterosexual transmission. Thus, differential reporting of risks by gender may be what makes sexual behavior appear to be an important personal behavioral risk for HCV.

Clearly, additional qualitative research is needed to refine an indirect measure of IDU that would be sensitive enough for both genders to be useful in research. We have started to discuss additional items that may be

helpful, including questions about the age at first time illegal drugs were offered to the individual, age first time he/she saw someone use illegal injecting drugs, etc. We anticipate the road to developing an indirect measure useful in the general population is a long and crooked one. However, it is essential to identify IDU behavior to develop risk estimates for HCV attributable to other exposures.

Table 3. HCV prevalence among surgeons

	Total	Anti-HCV(+)		p-value
	N	n	%	
Males	140	14	10.0	0.07
Females	47	1	2.1	
<i>Age</i>				0.43
18-24	1	0	0	
25-34	34	1	2.9	
35-44	49	6	12.2	
45+	85	8	9.4	
<i>Ever diagnosed or thought had STD</i>	17	1	5.9	0.51
<i>Number of sex partners in the past</i>				0.08
None	32	0	0	
One	89	6	6.7	
2+	39	7	17.9	
<i>Frequency of blood splash</i>				0.83
No	60	5	8.3	
Rarely	64	4	6.2	
Frequently	53	3	5.7	
<i>Frequency of needle stick injuries</i>				0.55
No	79	4	5.1	
Rarely	47	3	6.4	
Frequently	50	5	10	
<i>Frequency of cut with contaminated instrument</i>				0.41
No	67	3	4.5	
Rarely	63	6	9.5	
Frequently	47	5	10.6	

Because substantial research on the measurement of drug use and related high-risk behaviors has primarily been conducted among high-risk groups (e.g., HIV-positive patients), there is limited data for other population groups, such as HCWs [2,3,8,21]. To improve the validity of sensitive behavioral risk information in other settings, researchers use a variety of methods to validate the data, such as urine or hair analysis [5,10,15,25]. In Eurasia, though, use of injecting drugs only once in a lifetime is sufficient to increase the probability of HCV infection. Thus, biologic measures useful for current and recent drug use may likewise misclassify these individuals. Additionally, health professionals may be unwilling to submit to biologic tests to validate IDU self-report data. Finally, given the scant public health resources in developing countries, such extensive testing is impractical for confounder measurement.

A large literature on measurement of social desirability bias exists in the social science literature. These studies tend to ask questions about one person, usually a best friend, to measure underreporting of sensitive behaviours [18,26] The behaviours studied are generally sensitive (eg, sexual) in nature but not as sensitive as illegal drug use among the general population

or professional subgroups. In our pilot study we asked about the closest five friends and obtained no reports of IDU. We learned that moving the reference point to include individuals that have a further distance from the study participants was needed to obtain any positive reports. It is this reason that we believe that very sensitive behaviours, such as illegal and career-ending behaviours, may need a more complex measurement to be sufficient for epidemiologic research.

Data for surgeons was carefully analyzed because of their inherent risk for nosocomial infections and because they reported the largest proportion IDU friends, family members and colleagues. Male surgeons were more likely to have HCV infection compared to female surgeons, yet both groups reported substantial occupational exposures. A strong relationship was detected between types of risky behaviors: many physicians not reporting any IDU connection did report high risk personal behaviors and also reported the highest levels of occupational risks. This association illustrates the difficulty in measuring occupational exposure to HCV: people with a high-risk nature don't appear to differentiate between personal and professional risks, and for them it may be difficult or impossible to unravel the cause of infection. Yet this challenge also

presents an opportunity: nosocomial risk factors could be estimated for those who do not have personal risk factors for HCV.

The major limitation of the study is the lack of validation of self-reported data. We assume that under-endorsement still occurred in this study. We did not conduct observations at the departments selected to participate in the survey. Another limitation is that the data are not available on selected study subjects who did not participate. There is a chance that those who chose not to be included in the study knew their HCV status and avoided the test, particularly in Tbilisi where screening at some hospitals was conducted a few years prior.

In summary, using self-reported IDU behavior in HCV risk factor studies may leave substantial confounding and biased results. This may be particularly true in Eastern Europe and Central Asia where IDU use and hepatitis are both prevalent. This benchmark study suggests that simple indirect measures of IDU may likewise be unsuccessful. However, we hypothesize that more complex and detailed measures, partially based on indirect measures of ICU, will need to be developed to successfully remove sufficient confounding to reasonably estimate the risk of HCV due to other causes. While this study is not conclusive, it does promote a much needed discussion on how to deal with IDU when it is a potential confounder in studies of the general population or high risk occupational groups.

Acknowledgements. The study was supported Civilian Research and Development Foundation (GEB2-2636-TB-05); Fogarty International Center, National Institutes of Health (2D43TW000233 and 5D43TW007384); Shota Rustaveli National Science Foundation (project # 217998).

REFERENCES

1. Amin J, Kaye M, Skidmore S et al. HIV and hepatitis C co-infection within the CAESAR study. *HIV Med.* 2004; 5:174-179.
2. Avalos LA., Mertens JR, Ward CL et al. Stress, substance use and sexual risk behaviors among primary care patients in Cape Town, South Africa. *AIDS Behav.* 2010; 14(2):359-370.
3. Bassols AM, De Boni R, Pechansky F. Alcohol, drugs, and risky sexual behavior are related to HIV infection in female adolescents. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010; 32(4):361-368.
4. Delaney-Black V, Chiodo LM, Hannigan JH et al. Just say "I don't": lack of concordance between teen report and biological measures of drug use. *Pediatrics.* 2010; 126:887-893.
5. Dillon FR, Turner CW, Robbins MS et al. Concordance among biological, interview, and self-report measures of drug use among African American and Hispanic adolescents referred for drug abuse treatment. *Psychol Addict Behav.* 2005; 19(4):404-413.
6. Gerberding JL, Henderson DK. Management of occupational exposures to blood borne pathogens: hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus. *Clin Inf Dis.* 1992; 14(6):1179-1185.
7. Harrison L, Hughes A. The Validity of Self-Reported Drug Use: Improving the Accuracy of Survey Estimates. NIDA Research Monograph; 1997.
8. Hosseini M, Alinaghi S, Kheirandish P et al. Prevalence and correlates of co-infection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in male injection drug users in Iran. *Arch Iran Med.* 2010; 13(4):318-323.
9. Ianotti RJ, Bush PJ. Perceived vs actual friend's use of alcohol, cigarettes, marijuana, and cocaine: which has the most influence? *J youth and Adolesc.* 1992; 21:375-389.
10. Johnson MB, Voas RA, Miller BA et al. Predicting drug use at electronic music dance events: self-reports and biological measurement. *Eval Rev.* 2009; 33(3):211-225.
11. Khan S, Attaullah S, Ayaz S et al. Molecular epidemiology of HCV among health care workers of Khyber Pakhtunkhwa. *Virology.* 2011; 8:105.
12. Kuniholm MH, Aladashvili M, Del Rio C et al. Not all injection drug users are created equal: heterogeneity of HIV, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infection in Georgia. *Subst Use Misuse.* 2008; 43(10):1424-1437.
13. Ledgerwood DM, Goldberger BA, Risk NK et al. Comparison between self-report and hair analysis of illicit drug use in a community sample of middle aged men. *Addict Behav.* 2008; 33(9):1131-1139.
14. Magura S. Validating self-reports of illegal drug use to evaluate National Drug Control Policy: a reanalysis and critique. *Eval Program Plann.* 2010; 33(3):234-237.
15. Magura S, Kang SY. Validity of self-reported drug use in high-risk populations: a meta analysis review. *Substance Use and Misuse.* 1996; 31:1131-1153.
16. Millson P, Leonard L, Remis RS et al. Injection Drug Use, HIV and HCV Infection in Ontario: The Evidence 1992 to 2004. IDU Situation report; 2004.
17. O'Malley PM, Bachman JG, Johnston LD. Reliability and consistency in self-reports of drug use. *Int J Addict.* 1984; 18:805-824.
18. Steenkamp J, De Jong M, Baumgartner H. Socially desirable tendencies in survey research", *Journal of Marketing Research.* Article postprint. Vol. XLVI; 2009.
19. Strader DB. Co-infection with HIV and hepatitis C virus in injection drug users and minority populations. *Clin Inf Dis.* 2005; 41(1):S7-S13.
20. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). National survey on drug use and health; 2003.
21. Tanney MR, Naar-King S, Murphy DA et al. Multiple risk behaviors among youth living with human immunodeficiency virus in five U.S. cities. *J Adolesc Health.* 2010; 46(1):11-16.
22. Van den Berg CH, Van de Laar TJ, Kok A et al. Never injected, but hepatitis C virus-infected: a study among self-declared never-injecting drug users from the Amsterdam Cohort Studies. *J Viral Hepat.* 2009; 16(8):568-577.
23. Varghese GM, Abraham OC, Mathai D. Post-exposure prophylaxis for blood borne viral infections in health care workers. *Postgrad Med.* 2003; 79:324-328.
24. Verucchi G, Calza L, Manfredi R et al. Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: epidemiology, natural history, therapeutic options and clinical management. *Infection.* 2004; 32:33-46.
25. Vignali C, Stramesi C, Vecchio M et al. Hair testing and self-reported cocaine use. *Forensic Sci Int.* 2012; 215(1-3):77-80.
26. Yeatman S, Trinitapoli J. Best-friend reports: a tool for measuring the prevalence of sensitive behaviors. *Am J Public Health.* 2011; 101(9):1666-1667.

SUMMARY

MEASUREMENT OF PERSONAL RISK BEHAVIOR IN OCCUPATIONAL RISK STUDIES AMONG HEALTH CARE WORKERS

¹Butsashvili M., ¹Kamkamidze G., ¹Kajaia M.,
²Nelson K., ³Triner W., ⁴McNutt LA.

¹Health Research Union, Tbilisi, Georgia; ²Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore;
³Department of Emergency Medicine, Albany Medical College, Albany, New York; ⁴School of Public Health, University at Albany, State University of New York, Rensselaer, USA

Risky behaviours, particularly illegal and heavily stigmatized behaviours, are difficult to measure through self-report in both high risk groups and the general population. Underreporting can result in substantially biased estimates of non-injection drug use (IDU) risk of hepatitis C virus (HCV) infection. We hypothesized that asking about the existence of social networks injection drug use may be a useful marker of IDU.

A cross-sectional survey of physicians and nurses was conducted in seven hospitals in Georgia. Based on survey responses participants were categorized into three IDU risk groups: ever used injecting drugs (Self IDU), reported a friend, family member or colleague used injecting drugs (Associate IDU), or reported neither (No IDU). Testing on anti-HCV was done using third generation ELISA methods. Both unadjusted and adjusted prevalence ratios between IDU risk groups and HCV prevalence were estimated.

Of the 1312 (82.2%) participants, 10 (0.8%), 75 (5.7%), and 1227 (93.5%) were categorized as Self IDU, Associate IDU and No IDU, respectively; with HCV prevalence of 20%, 9.3% and 4.6%, respectively ($p=0.016$). The association was due primarily to women's reports. Those who reported some IDU risk were more likely to report other personal risk behaviors (e.g., multiple sex partners) and occupational risk behaviors (e.g., frequent exposure to blood and body fluids).

This study represents a start of measurement development by assessing the potential usefulness of a marker to measure of IDU. Improved measurement of stigmatized behaviors is needed for confounding adjustment to improve estimates of occupational risks of blood-borne infections.

Keywords: injection drug use, blood-borne infections, disclose.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕРЕНИЕ ПЕРСОНАЛЬНОГО РИСКОВАННОГО ПОВЕДЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА СРЕДИ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

¹Буцашвили М.Д., ¹Камкамидзе Г.К.,
¹Каджаиа М.Ш., ²Нельсон К.Е., ³Тринер В.,
⁴Макнат Л.А.

¹Научно-исследовательский союз здравоохранения, Тбилиси, Грузия; ²Школа Общественного Здравоохранения имени Блумберга, Университет Джона Хопкинса, Балтимор; ³Отделение Неотложной Медицины, Медицинский Колледж Олбани, Нью-Йорк; ⁴Школа Общественного Здравоохранения Олбани, Государственный университет Нью-Йорка, США

Рискованное поведение, особенно незаконное и сильно стигматизированное, трудно определить посредством самоотчета как в группах высокого риска, так и среди всего населения. Неполный учет может привести к существенно искаженным оценкам риска заражения вирусом гепатита С (ВГС), не связанного с инъекционным употреблением наркотиков. Предполагается, что вопрос о существовании социальных систем среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) может послужить полезным маркером в подобных исследованиях. В ходе исследования проведен опрос врачей и медсестер в семи больницах Грузии. На основании результатов опроса участники разделены на три группы риска ПИН: когда-либо использовавшие инъекционные наркотики (Само-ПИН), которые сообщили, что друг, член семьи или коллега употребляли инъекционные наркотики (Ассоциированный-ПИН), или те, которые не сообщили ни об одном из перечисленных факторов (Не-ПИН). Тестирование на анти-ВГС проводили с использованием методов ELISA (ИФА) третьего поколения. Оценены как нескорректированные, так и скорректированные коэффициенты распространенности между группами риска ПИН и превалентность ВГС. Из 1312 (82,2%) участников 10 (0,8%), 75 (5,7%) и 1227 (93,5%) были категоризированы как Само-ПИН, Ассоциированный-ПИН и Не-ПИН, соответственно; с распространенностью ВГС 20%, 9,3% и 4,6% соответственно ($p=0,016$). Ассоциация была связана, в основном, с докладами участников женского пола. Те, кто сообщил о некоторых рисках ПИН, с большей вероятностью сообщали и о других личных рискованных поведении (например, о множественных сексуальных партнерах) и о профессиональных видах рискованного поведения

(например, частая экспозиция кровью и другими биологическими жидкостями). Данное исследование является стартом для разработки ряда методов определения ПИИ и стигматизированного поведения, а также оценки профессиональных рисков заражения инфекциями, передающимися через кровь.

რეზიუმე

პერსონალური სარისკო ქცევის განსაზღვრა ჯანდაცვის მუშაკებში პროფესიული რისკის შემსწავლელ კვლევებში

¹მ. ბუწაშვილი, ¹გ. კამკამიძე, ¹მ. ქაჯაია, ²კ. ნელსონი, ³უ. ტრინერი, ⁴ლ. მაკნატი

¹ჯანმრთელობის კვლევის კავშირი, თბილისი, საქართველო; ²ჯონ ჰოპკინსის უნივერსიტეტის, ბლუმბერგის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის სკოლა, ბალტიმორი; ³გადაუდებელი მედიცინის დეპარტამენტი, ოლბანის სამედიცინო კოლეჯი, ოლბანი, ნიუ-იორკი; ⁴ოლბანის საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის სკოლა, ნიუ-იორკის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, აშშ

სარისკო ქცევების, განსაკუთრებით არალეგალური და სტიგმატიზებული ქცევების, განსაზღვრა რთულია თვითანგარიშების მეთოდით როგორც მაღალი რისკის ჯგუფებში, ისე ზოგად პოპულაციაში. არასრულმა ანგარიშებამ შეიძლება გამოიწვიოს ცდომილება არაინექციური ნარკოტიკების მოხმარების რისკის შეფასებაში C ჰეპატიტის ვირუსით (HCV) ინფექციასთან მიმართებით. სავარაუდოა, რომ რესპონდენტისთვის შეკითხვების დასმა ინექციური ნარკოტიკების მოხმარებელთა სოციალური წრის შესახებ, წარმოადგენდეს ნარკოტიკების ინექციური მოხმარების მნიშვნელოვან მარკერს. ჩატარდა ჯვარედინ-სექციური კვლევა საქართველოს შვიდ საავადმყოფოში. გამოკითხვის დროს შეკითხვებზე გაცემული პასუხების მიხედვით კვლევის მონაწილეები დაყოფილი იყო ნარკოტიკების ინექციური მოხმარების სამ რისკ

ჯგუფად: I - პირები, ვისაც ოდესმე მოუხმარია ინექციური ნარკოტიკი (ნარკოტიკის ინექციური თვითმოხმარება); II - მეგობარს, ოჯახის წევრს ან კოლეგას მოუხმარია ინექციური ნარკოტიკი (ასოცირებული ნარკოტიკის ინექციურ მოხმარებასთან); III - არანაირი კავშირი ნარკოტიკის ინექციურ მოხმარებასთან. კვლევის მონაწილეებს HCV საწინააღმდეგო ანტისხეულებზე ტესტირება ჩაუტარდათ მესამე თაობის ELISA მეთოდით. დადგინდა დაუზუსტებელი და დაზუსტებული პრევალენტობის თანაფარდობა ნარკოტიკების ინექციური მოხმარების რისკ ჯგუფებსა და HCV პრევალენტობას შორის.

კვლევის 1312 (82.2%) მონაწილიდან 10-ს (0.8%) მიენიჭა ნარკოტიკის ინექციური თვითმოხმარების კატეგორია, 75-ს (5.7%) - ნარკოტიკის ინექციურ მოხმარებასთან ასოცირებულის კატეგორია და 1227-ს (93.5%) - ნარკოტიკის ინექციურ მოხმარებასთან არანაირ კავშირში მყოფის კატეგორია. HCV პრევალენტობა ნარკოტიკის ინექციური თვითმოხმარების კატეგორიაში შეადგენდა 20%-ს, ნარკოტიკის ინექციურ მოხმარებასთან ასოცირებულის კატეგორიაში - 9.3%-ს და ნარკოტიკის ინექციურ მოხმარებასთან არანაირ კავშირში მყოფის კატეგორიაში - 4.6%-ს ($p=0.016$). აღნიშნული ასოციაცია ძირითადად ემყარებოდა ქალების პასუხებს. ის რესპონდენტები, რომლებიც აღნიშნავდნენ ნარკოტიკების ინექციური მოხმარების გარკვეულ რისკს, უფრო მეტად აღნიშნავდნენ სხვა პერსონალურ (მაგ., მრავლობითი სქესობრივი პარტნიორები) და პროფესიულ (მაგ., ხშირი ექსპოზირება სისხლთან და სხვა ბიოლოგიურ სითხეებთან) სარისკო ქცევებს. აღნიშნული კვლევა ერთერთი პირველია, რომელიც განსაზღვრავს ნარკოტიკების ინტრავენური მოხმარების მარკერის პოტენციური გამოყენების მნიშვნელობას. ჩატარებული კვლევა წარმოადგენს ერთგვაროვან სტარტს ნარკოტიკის ინექციური მოხმარების და სტიგმატიზებული ქცევების განსაზღვრის მეთოდების გამომუშავებისათვის და ასევე სისხლით გადამცემი ინფექციების პროფესიული რისკის შეფასებისთვის.

PHOTODYNAMIC TREATMENT WITH NANOEMULSIFIED 5-AMINOLEVULINIC ACID AND NARROW BAND RED LIGHT FOR FIELD CANCERIZATION DUE TO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ULTRAVIOLET LIGHT IRRADIATION

Wollina U., Gaber B., Koch A.

Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden, Dresden, Germany

Actinic keratosis (AK) is an epithelial lesion of chronically sun-exposed skin. Exogenous risk factors for the development of a AK's are natural ultraviolet (UV)-light exposure, metal arc-welding and tanning beds. AK's are potential precursors of cutaneous squamous cell carcinoma [1-3]. Multiple AK's are known as field cancerization. Both visible lesions and surrounding cells harboring UV-induced tumorigenic mutations are combined. Therefore, treatment should be aimed at field cancerization instead of individual lesions.

Treatment of AK's is most often topical with various compounds such as 5-fluorouracil, ingenol mebutate, imiquimod or diclofenac sodium but non-adherence and non-persistence with these treatments may be as high as 88% in clinical practice [4].

Photodynamic therapy (PDT) combines a photosensitizer with subsequent irradiation, which leads to presence of oxygen in formation of reactive oxygen species (ROS). ROS kill the target cells [5,6]. With PDT, the skin is treated with either aminolevulinic acid or methyl aminolevulinate which is preferentially accumulated by atypical keratinocytes. In this study, we used a nanoemulsion of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in combination with narrow band red light to treat occupational field cancerization.

Material and methods. This is a monocentric prospective uncontrolled study. Patients with field cancerization due to occupational exposure to natural UV-light and/or UV-light exposure during welding were included, if they did not respond to topical 3% diclofenac sodium gel (Solaraze gel®, Almirall Hermal GmbH, Reinbeck, Germany) twice daily for multiple AK's.

AK lesions were clinically graded on the basis of their thickness using the Olsen classification system [7]. Grade 1 lesions are slightly palpable, grade 2 lesions are mod-

erately thick, and grade 3 lesions are very thick and hyperkeratotic. 95% of lesions in this study were of grade I and II.

After written and verbal information and written consent, patients were treated with PDT. Each session started with roughing of the actinic damaged skin with a monofilamentous fiber pad (Debrisoft®, Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Neuwied, Germany). The area was disinfected with Octenisept® solution (SCHÜLKE & MAYR GmbH, Norderstedt, Germany). Thereafter, a gel containing 78 mg 5-ALA in a nanoemulsion (Ameluz®, Biofrontera AG, Leverkusen, Germany) was applied. The area was covered by aluminum foil for 3 hours. Before irradiation, the gel residues were removed with a wet gauze compress. Irradiation was performed with a BF-RHODO LED® (Biofrontera) device emitting red light with a peak wavelength of 635 nm for 10 min (= 37 J/cm²). During irradiation, the skin surface was treated by cooled air and sometimes with an ice-spray. After PDT, we recommended skin care with a cream containing an extract of *Mahonia aquifolium* (Beliox® cream, Biofrontera AG) for at least two weeks. In case of several sessions, the time between sessions was about 6 weeks.

We analyzed the data during March 2014 to July 2017 with a follow-up of at least 6 months.

Erythema after PDT was scored semi-quantitative: 0 (no erythema), + (mild erythema), ++ (moderate erythema) to +++ (severe erythema). Pain during PDT was scored on a visual analogue scale from 0 (no pain at all) to 10 (unbearable).

Results and their discussion. A total of 30 patients have been included in the study: 26 males and 4 females (Mean age was 77±10.5 years). Occupation areas were construction industry, farming and gardening. Localization of multiple AK's was mainly on the head and face (Table).

Table. Localization of multiple actinic keratosis (a single patient could present with several localizations)

Location	Number of Olsen grade II actinic keratosis
Capillitium (Bald head):	
Forehead:	31
Nose and cheeks:	
Temples	11
Ears	12
Neck	5
Hands and lower arms	16
Total	148



Fig. Examples of photodynamic therapy for field cancerization using nanoemulsified 5-aminolevulinic acid and narrow band red light irradiation (all examples show pictures taken before treatment (a, c, e) and 6-8 weeks after a single session of PDT (b, d, f)).

(a & b) An 81-year-old male patient with field cancerization of the bald head.

(c & d) A 78-year-old male patient with field cancerization of the forehead and bald head.

(e & f) A 74-year-old male patient with multiple actinic keratosis on his capillitium.

The hair was cut on site of field cancerization to obtain better treatment results

Eleven patients could be treated with a single session of PDT, 6 patients needed 2 sessions, 10 patients got 3 to 5 sessions, and 3 patients got 6 to 9 sessions. A single area was treated once or twice depending on the clinical response about 6 weeks apart. The higher number of sessions in some patients was related to the number of areas to be treated. Immediately after PDT, the erythema was moderate in most patients. Mean pain during PDT was scored 6.8 ± 2.8 . Erythema was moderate in 66.7%, strong in 16.7%, and absent or mild in 16.6% of patients.

Complete clearance of field cancerization could be achieved in 26 patients (Fig.). Almost complete clearance, i.e. >90% of treated areas found free of AK, was achieved in 2 patients. Two patients could not tolerate the pain during treatment. They achieved a clearance > 50%. It was obvious that not only the removal of pre-cancerous lesions but an improvement of skin quality could be achieved.

PDT is an effective method to treat patients with multiple actinic keratosis known as a field cancerization. We

performed PDT with nanoemulsified 5-ALA and narrow band irradiation. 5-ALA acid is metabolized to protoporphyrin IX, a photoactive compound accumulating intracellularly in AK. Protoporphyrin IX is activated by illumination with red light with a wavelength around 630 nm. In the presence of oxygen, reactive oxygen species are formed which destroy the pre-malignant keratinocytes. The benefit with 5-ALA is its ability to improve the complete response rate of actinic keratosis while there is no systemic toxicity [8].

5-ALA in a nanoemulsion has improved qualities compared to 5-ALA alone. The lipid vesicles have a mean diameter of approximately 20 nm. They are composed of a monolayer of phosphatidylcholine molecules filled with a mixture of C8 and C10 fatty acid molecules (Miglyol® 812). There are no solid nanoparticles in this mixture. Phosphatidylcholine is the major component of the emulsifier monolayer and becomes completely metabolized [8]. The nanoscale lipid-vesicle formulation improves sta-

bility of 5-ALA significantly [9]. In the skin-fold chamber model, nanoemulsified 5-ALA leads to more protoporphyrin IX fluorescence at depth in the skin compared to ALA suggesting an enhanced penetration [10].

PDT with nanoemulsified 5-ALA is superior to placebo in treatment of AK's [11]. Two randomized controlled trials reported a higher response rate to nanoemulsion formulation of 5-ALA in comparison to methyl aminolevulinate. Narrow spectrum irradiation was more effective than broad band irradiation [12](Dirschka et al. 2013). A randomized, double-blind, phase III, multicenter study reported a complete clearance rate of 91% after only 2 PDT sessions with nanoemulsified 5-ALA [13]. Schmitz et al. (2017) reported a decrease in the actinic keratosis area and severity index in 97% of their patients using a nanoemulsion of 5-ALA and narrow band red light [14].

In general, randomized controlled trials with PDT for AK's reported overall lesion clearance rates of 82–91% [12, 15-21] and 12-month recurrence rates of 53–64% depending on the type of a photosensitizer used [12].

The major adverse effect during treatment is pain. In an intra-individual study, no significant difference between the pain response during PDT using methyl aminolevulinate and 5-ALA has been observed [22]. Nerve block, subcutaneous infiltration anesthesia, cold analgesia, and transcutaneous electrical nerve stimulation, but not topical anesthetic gels, are associated with less PDT-related pain [23]. Cold-air analgesia achieves the best pain relief [24]. We also used cold-air analgesia in the present study.

PDT does not only affect AK's but improves cosmetic appearance. In particular, skin surface and pigmentation parameters are greatly improved [25].

In the present study, field cancerization due to occupational UV-light exposure was successfully treated by nanoemulsified 5-ALA combined with narrow band red light with a peak wavelength of 635 nm. Treatment was well tolerated with pain during the PDT session as the major adverse event. In Germany, UV-light induced skin cancer (AK's and squamous cell carcinoma) is recognized as an occupational disease [26,27]. PDT is a possible option for treatment of occupational skin cancer covered by the trade associations (Berufsgenossenschaften) after application. The patients have been included in the study only after topical therapy with 3% diclofenac sodium gel had failed. The 93.3% of complete clearance among the patients who tolerated PDT demonstrates the high efficacy of PDT with nanoemulsified 5-ALA combined and narrow band red light irradiation.

REFERENCES

1. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 Suppl 2:5-7.
2. John SM, Trakatelli M, Gehring R, Finlay K, Fionda C, Wittlich M, Augustin M, Hilpert G, Barroso Dias JM, Ulrich C, Pelacani G. CONSENSUS REPORT: Recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational dis-

ease - a call to action. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl 3:38-45.

3. Wollina U. Berufsbedingter Hautkrebs durch Lichtbogenschweißen. *Dermatol Beruf Umwelt.* 2010;58:28-30.
4. Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguín N, Cerio R, Antonio Sanches J, Guillen C, Farrington E, Lebwohl M. Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(6):538-45.
5. Gomer CJ, Ferrario A, Hayashi N, Rucker N, Szirth BC, Murphree AL. Molecular, cellular, and tissue responses following photodynamic therapy. *Lasers Surg Med.* 1988;8(5):450-63.
6. Fonda-Pascual P, Moreno-Arrones OM, Alegre-Sanchez A, Saceda-Corralo D, Buendia-Castaño D, Pindado-Ortega C, Fernandez-Gonzalez P, Velazquez-Kennedy K, Calvo-Sánchez MI, Harto-Castaño A, Perez-García B, Bagazgoitia L, Vaño-Galvan S, Espada J, Jaen-Olasolo P. In situ production of ROS in the skin by photodynamic therapy as a powerful tool in clinical dermatology. *Methods.* 2016;109:190–202.
7. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, McCray M, Monroe AB, Tschén E, Wolf JE Jr. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):738-43.
8. Tzogani K, Straube M, Hoppe U, Kiely P, O'Dea G, Enzmann H, Salmon P, Salmonson T, Pignatti F. The European Medicines Agency approval of 5-aminolaevulinic acid (Ameluz) for the treatment of actinic keratosis of mild to moderate intensity on the face and scalp: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *J Dermatolog Treat.* 2014 Oct;25(5):371-4.
9. Maisch T, Santarelli F, Schreml S, Babilas P, Szeimies RM. Fluorescence induction of protoporphyrin IX by a new 5-aminolevulinic acid nanoemulsion used for photodynamic therapy in a full-thickness ex vivo skin model. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):e302–5.
10. de Bruijn HS, Brooks S, van der Ploeg-van den Heuvel A, Ten Hagen TL, de Haas ER, Robinson DJ. Light Fractionation Significantly Increases the Efficacy of Photodynamic Therapy Using BF-200 ALA in Normal Mouse Skin. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148850.
11. Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Senfleben G, Reich K, Pabst G, Voss D, Foguet M, Gahlmann R, Lübbert H, Reinhold U. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study. *Br. J. Dermatol.* 2010;163(2):386–94.
12. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Brüning H, Jenne L, Karl L, Sebastian M, Oster-Schmidt C, Klövekorn W, Reinhold U, Tanner M, Gröne D, Deichmann M, Simon M, Hübinger F, Hofbauer G, Krähn-Senfleben G, Borrosch F, Reich K, Berking C, Wolf P, Lehmann P, Moers-Carpi M, Hönigsmann H, Wernicke-Panten K, Hahn S, Pabst G, Voss D, Foguet M, Schmitz B, Lübbert H, Szeimies RM; AK-CT002 Study Group; AK-CT003 Study Group. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):825-36.
13. Reinhold U, Dirschka T, Ostendorf R, Aschoff R, Berking C, Philipp-Dormston WG, Hahn S, Lau K, Jäger A, Schmitz B, Lübbert H, Szeimies RM. A randomized, double-blind, phase III, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of BF-200 ALA (Ameluz®) vs. placebo in the field-directed treatment

of mild-to-moderate actinic keratosis with photodynamic therapy (PDT) when using the BF-RhodoLED® lamp. *Br J Dermatol.* 2016;175(4):696-705.

14. Schmitz L, von Dobbeler C, Gupta G, Gambichler T, Szeimies RM, Morton CA, Dirschka T. Photodynamic therapy leads to significant improvement of actinic keratosis area and severity index (AKASI). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017; pii: S1572-1000(17)30389-7.

15. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):227-32.

16. Pariser D, Loss R, Jarratt M, Abramovits W, Spencer J, Geronemus R, Bailin P, Bruce S. Topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):569-76.

17. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, Thai KE, Murrell D, Weightman W, Anderson C, Reid C, Watson A, Foley P. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003;14(2):99-106.

18. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Farber HF, Fowler JF Jr, Glazer SD, Goodman JJ, Hruza LL, Jeffes EW, Ling MR, Phillips TJ, Rallis TM, Scher RK, Taylor CR, Weinstein GD. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):41-6.

19. Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1066-74.

20. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, Bosc C, Kerob D, Kerrouche N, Wulf HC, Shumack S. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1164-71.

21. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Sequin N, Dreno B, Girard C, Redondo P, Serra-Guillen C, Synnerstad I, Tarstedt M, Tsianakas A, Venema AW, Kelleners-Smeets N, Adamski H, Perez-Garcia B, Gerritsen MJ, Leclerc S, Kerrouche N, Szeimies RM. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2342-8.

22. Yazdanyar S, Zarchi K, Jemec GBE. Pain during topical photodynamic therapy - comparing methyl aminolevulinate (Metvix®) to aminolevulinic acid (Ameluz®); an intra-individual clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;20:6-9.

23. Ang JM, Riaz IB, Kamal MU, Paragh G, Zeitouni NC. Photodynamic therapy and pain: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;19:308-44.

24. Wang B, Shi L, Zhang YF, Zhou Q, Zheng J, Szeimies RM, Wang XL. Gain with no pain? Pain management in dermatological photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):656-65.

25. Reinhold U. A review of BF-200 ALA for the photodynamic

treatment of mild-to-moderate actinic keratosis. *Future Oncol.* 2017;13(27):2413-28.

26. Diepgen TL, Brandenburg S, Aberer W, Bauer A, Drexler H, Fartasch M, John SM, Krohn S, Palfner S, Römer W, Schuhmacher-Stock U, Elsner P. Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease—requirements for its notification and recognition. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(12):1102-6.

27. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(43):715-20.

SUMMARY

PHOTODYNAMIC TREATMENT WITH NANO-EMULSIFIED 5-AMINOLEVULINIC ACID AND NARROW BAND RED LIGHT FOR FIELD CANCERIZATION DUE TO OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ULTRAVIOLET LIGHT IRRADIATION

Wollina U., Gaber B., Koch A.

Department of Dermatology and Allergology, Academic Teaching Hospital Dresden, Dresden, Germany

Actinic keratosis (AK) is a premalignant epithelial disease that develops on skin chronically exposed to ultraviolet-light. For outdoor workers, AK is an occupational hazard with a potential for malignant transformation into squamous cell carcinoma. Various topical treatments are used to treat AK's. Photodynamic therapy (PDT) promises the highest cure rates.

We performed a prospective single center trial evaluating effects of PDT treatment for field cancerization due to occupational exposure to ultraviolet light irradiation in patients unresponsive to the treatment regimen with topical diclofenac gel. For PDT, a nanoemulsified 5-aminolevulinic acid (5-ALA) formulation was combined with narrow band red light irradiation with a peak wavelength of 635 nm and a total light intensity of 37 J/cm². Clearance rate and adverse events were recorded.

Thirty patients with a mean age of 77±10.5 years (26 males and 4 females) were included in the trial. They received between one and nine PDT sessions. Mean pain during PDT was scored at 6.8±2.8 using the visual analogue scale. Patients exhibited a mild immediate erythema after PDT. Among the patients, who tolerated PDT, a complete clearance was achieved in 93.3%, and >90% clearance - in 6.7%. Pain management was performed by cold-air analgesia.

In conclusion, PDT with nanoemulsified 5-ALA and narrow band red light irradiation is an effective and safe treatment for occupational field cancerization without systemic toxicity. Adherence to this treatment is much better than to topical treatment.

Keywords: Actinic keratosis, field cancerization, oc-

cupational disease, photodynamic therapy, nanoemulsified 5-aminolevulinic acid.

РЕЗЮМЕ

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ 5-АМИНОЛЕВУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ И КРАСНОГО СВЕТА УЗКОГО ДИАПАЗОНА В ЛЕЧЕНИИ КАНЦЕРИЗАЦИИ ОБШИРНЫХ ОБЛАСТЕЙ КОЖИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПРОФЕССИЙ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОМУ ИЗЛУЧЕНИЮ

Воллина У., Габер Б., Кох А.

Академический учебный госпиталь Дрездена, департамент дерматологии и аллергологии, Дрезден, Германия

Актинический кератоз (АК) является предраковым эпителиальным заболеванием кожи, хронически подверженной ультрафиолетовому излучению. Для работников под открытым небом АК является профессиональным риском с потенциальной злокачественной трансформацией в плоскоклеточный рак. Для лечения АК в настоящее время используются различные эффективные процедуры. На сегодняшний день при применении фотодинамической терапии (ФДТ) достигаются самые высокие показатели излечения.

Проведено проспективное одноцентровое исследование, оценивающее эффекты ФДТ при лечении обширных областей канцеризации кожи в связи с профессиональным ультрафиолетовым облучением у пациентов, не реагирующих на режим местного лечения диклофенак-гелем. Для проведения ФДТ, применение наноэмульгированного препарата 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) сочетали с облучением с узким диапазоном красного света с максимальной длиной волны 635 нм и полной интенсивностью света 37 Дж/см². Регистрировали как степень улучшения состояния, так и неблагоприятные побочные воздействия лечения.

В исследование были включены 30 пациентов со средним возрастом 77±10,5 лет (26 мужчин и 4 женщины). Пациентам проведены от одного до девяти сеансов ФДТ. Средний показатель боли при ФДТ оценивался на уровне 6,8±2,8 с использованием визуальной аналоговой шкалы. Непосредственно после ФДТ у пациентов возникла эритема средней степени. Среди пациентов, толерантных к ФДТ 100%-ое восстановление было достигнуто у 93,3% пациентов, и восстановление, превышающее 90% - у 6,7%. Анальгезию осуществляли при помощи обезболивания охлажденным воздухом.

В заключение, ФДТ с применением наноэмульгированной 5-ALA и излучения красного света узкого диапазона является эффективным и безопасным мето-

дом лечения канцеризации обширных областей кожи, и не проявляет системной токсичности. Приверженность пациентов к этому лечению намного лучше, чем к другим видам местного лечения.

რეზიუმე

ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედებით გამოწვეული კანის დიდი ფართობის კანცერიზაციის მკურნალობა ფოტოდინამიური თერაპიით 5-ამინოლევულინის მჟავას და ვიწრო დიაპაზონის შუქის გამოყენებით ღია ცის ქვეშ მომუშავე პერსონალში

უ. ვოლინა, ბ. გაბერი, ა. კოხი

დრეზდენის აკადემიური სასწავლო ჰოსპიტალი, დერმატოლოგიისა და ალერგოლოგიის დეპარტამენტი, დრეზენი, გერმანია

აქტინური კერატოზი (აკ) წარმოადგენს ულტრაიისფერი გამოსხივების ქრონიკული ზემოქმედების პირობებში მყოფი კანის კიბოსწინა ეპითელურ დაავადებას. ღია ცის ქვეშ მომუშავეთათვის აკ წარმოადგენს პროფესიულ რისკს პოტენციური ავთვისებიანი ტრანსფორმაციისათვის ბრტყელუჯრედოვან კიბოდ. აკ-ის სამკურნალოდ გამოიყენება რიგი ეფექტური პროცედურები. სადღეისოდ განკურნების ყველაზე მაღალი მაჩვენებლები მიიღწევა ფოტოდინამიური თერაპიის (ფდთ) გამოყენებით.

ჩატარებულია პროსპექტული ერთცენტრული კვლევა, რომლითაც შეფასებულია ფდთ-ის ეფექტები კანის დიდი ფართობის მიდამოების კანცერიზაციის მკურნალობაში ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედების პირობებში მომუშავე პროფესიის პაციენტებში, რომელნიც არ რეაგირებდნენ ადგილობრივი მკურნალობის რეჟიმზე დიკლოფენაკ-გელით. ფდთ-ის ჩატარებისათვის 5-ამინოლევულინის მჟავას (5-ALA) ნანოემულგირებული პრეპარატის გამოყენება შეუღლებული იყო ვიწრო დიაპაზონის წითელი სინათლის დასხივებასთან ტაღლის მაქსიმალური სიგრძით 635 ნმ და სინათლის სრულ ინტენსივობით 37 ჯ/სმ². ტარდებოდა მდგომარეობის გაუმჯობესების ხარისხის და, ასევე, მკურნალობის არასასურველი გვერდითი ეფექტების რეგისტრირება.

კვლევაში ჩართული იყო 30 პაციენტი, საშუალო ასაკით 77±10,5 წელი (26 მამაკაცი, 4 ქალი). პაციენტებს ჩატარდათ ფდთ-ის 1-9 სესიონი. ტკივილის საშუალო მაჩვენებელი ფდთ-ის დროს ვიზუალური ანალოგური შკალის გამოყენებით ფასდებოდა 6,8±2,8-ის დონეზე. უშუალოდ ფდთ-ის შემდეგ პაციენტებს განუვითარდა საშუალო ხარისხის ერთეამა.

100%-იანი აღდგენა მიღწეულ იქნა პაცი-

ენტების 93,3%-ში, 90%-ზე მეტით აღდგენის ხარისხი - 6,7%-ში. ანაღვეზია ხორციელდებოდა გაუტიკარებით ცივი ჰაერით.

ამრიგად, ფდო ნანოქმულგირებული 5-ALA-ს და ვიწრო დიაპაზონის წითელი სინათლის გამოყენებით წარმოადგენს კანის დიდი ფართობის

მიდამოების კანცეროზაციის მკურნალობის ეფექტურ და უსაფრთხო მეთოდს, არ ავლენს სისტემურ ტოქსიკურობას. პაციენტების დამოკიდებულება ამ მკურნალობისადმი ბევრად უკეთესია, ვიდრე ადგილობრივი მკურნალობის სხვა მეთოდებისადმი.

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯИЧЕК КРЫС ПРИ СТЕНОЗЕ СЕМЕННОГО КАНАТИКА И ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРОВОТОКА РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ

Стравский Т.Я., Гантимуров А.В., Галицкая-Хархалис О.Я., Герасимюк Н.И., Говда Р.В.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Тернополь, Украина

Как известно, процесс сперматогенеза является чрезвычайно динамичным. Поэтому даже временные эпизоды ишемии в яичке вызывают циркуляторную гипоксию с соответствующими нарушениями микроциркуляции и реорганизацию терминального сосудистого русла. Анатомические особенности строения кровеносных сосудов яичка (узкие, извилистые, отдаленные от магистрального сосудистого ствола) при компрессии способствуют возникновению ишемии с последующими значительными нарушениями структуры и функции органа [7]. Острое нарушение артериального кровоснабжения яичка встречается сравнительно редко, связано с перевязкой и тромбозом яичковой артерии. Компрессия семенного канатика закономерно возникает при косых паховых грыжах. Паховые грыжи являются распространенным хирургическим заболеванием, составляя 50,7-75%, а, по другим сведениям - 75-78% в общей структуре наружных грыж живота [1]. Паховые грыжи в большинстве случаев (85-90%) диагностируют у мужчин. В Украине по поводу паховых грыж ежегодно выполняется приблизительно 40000 операций, в России – 200 000, в Англии это число превышает 80 000, в США - 700 000 [10]. При паховых грыжах грыжевой мешок находится в тесном контакте с элементами семенного канатика (артерии, вены и семявыносящий проток). Подобным анатомо-топографическим расположением грыж объясняется ее негативное влияние на сосудисто-нервный комплекс органов в целом. Что касается патогенеза развития бесплодия вследствие гемодинамических нарушений в яичке, то он изучен не полностью и имеет сочетанный характер [8].

Опираясь на данные проведенного литературного анализа, можно предположить, что гемодинамические расстройства в яичках вызывают хроническую гипоксию органа с повреждением стромы и канальцев половой железы. Указанный механизм играет ведущую роль в патогенезе развития тестикулярной фор-

мы мужского бесплодия [9,11]. Однако, в подавляющем большинстве научных работ [6,14], проводимых в этом направлении, обсуждается целесообразность быстрого оперативного лечения паховых грыж с применением новейших методов пластики и установление особенностей морфологической перестройки ткани и сосудистого русла яичка в условиях циркуляторной гипоксии и после восстановления кровотока в органе.

Необходимо отметить, что методика лечения косых паховых грыж не предусматривает коррекции возникновения возможных реперфузионных изменений. Критериями оценки качества лечения являются частота возникновения рецидивов и улучшение репродуктивной функции по результатам спермограммы или исследования гормонального состояния пациента [5,12].

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 84 белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Животные были разделены на четыре группы: контрольную и три экспериментальных. Контрольную группу составили 12 интактных животных. Остальные 72 составили основную группу, которая была разделена на 3 подгруппы: со стенозом семенного канатика (48 животных), со стенозом семенного канатика и его реканализацией на 3 сутки без коррекции (12 животных) и со стенозом семенного канатика и его реканализацией на 3 сутки с коррекцией (12 животных). Продолжительность наблюдения составила 1, 3, 7 и 14 суток.

Животных содержали в виварии Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины. Манипуляции и уход за животными осуществлялись в соответствии с положением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и с другой научной целью», (Страсбург, 1986 г.), и в соответствии с положениями «Общие этические принципы экспериментов на животных», утвержденными Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001 г.).

Дозированную компрессию структурных элементов семенного канатика выполняли на 1/3 диаметра путем наложения на него шелковой лигатуры, степень сужения регулировали с помощью металлического зонда с конусообразным наконечником по известной методике [2].

Коррекцию реперфузионных изменений животным третьей экспериментальной группы проводили предложенным устройством для дозированного сужения диаметра трубчатых биологических объектов [3], который состоит из калибровочных элементов в виде трех пластинчатых колец разного диаметра с незамкнутыми концами, с отверстиями, сквозь которые проводят лигатуры, перекрещивают и прошивают ими противоположные края операционной раны. Начиная с 3 суток эксперимента каждые 24 часа снимали по одной лигатуре, начиная с кольца с наименьшим диаметром просвета, что позволило осуществить постепенную плавную декомпрессию.

Дозированный стеноз семенного канатика с последующей реканализацией проводили также вышеприведенным устройством [3], однако лигатуру проводили только в кольцо с наименьшим диаметром просвета, снимая ее в установленные сроки.

Ультратонкие срезы выполняли с помощью ультрамикротомы LKB-3. Полученный материал окрашивали 1% водным раствором уранилацетата и контрастировали цитратом свинца согласно методу Рейнольдса [4]. Изучение препаратов проводили с использованием электронного микроскопа ПЭМ-125К (г. Сумы Украина).

Результаты и их обсуждение. Начиная с третьих суток моделируемого дозированного стеноза семенного канатика, в извилистых семенных канальцах субмикроскопически наблюдалось утончение сперматогенного эпителия, обнаруживалась деструкция его клеток, особенно в стадии формирования. Выявлены патологические изменения головок сперматозоидов, в частности, измененные формы их ядер, цитоплазма осмиофильная, в ней визуализировались вакуолевидные структуры с мелкозернистым содержанием. Выявлены изменения акросомы, которые проявлялись в ее отеке и вакуолизации. Нарушалось формирование хвостового отдела сперматогенных клеток.

Спустя семь суток после эксперимента, ранее выявленные патологические изменения становились более выраженными. Для сперматогенного эпителия более характерным являлось нарушение структуры его клеток, особенно сперматидов и сперматозоидов. Наблюдались удлиненные сперматиды с небольшими уплотненными ядрами и осмиофильной кардиолизомой. Встречались сперматиды, в ядрах которых содержался гранулярный и диффузно размещенный эухроматин, отдельные вакуоли неправильной формы. Головки сперматозоидов не деформированы, наблюдался отек акросомы (рис. 1).

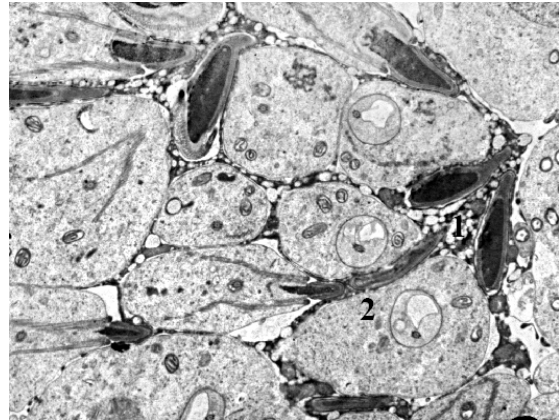


Рис. 1. Ультраструктура сперматогенного эпителия канальцев яичка крысы спустя 7 суток после экспериментального стеноза семенного канатика. Ув. $\times 5000$: 1 - поврежденные сперматозоиды; 2 - сперматиды

В отдаленные сроки наблюдения при электронномикроскопическом исследовании структуры половой железы выявлены значительные нарушения сперматогенеза. Деструктивные изменения сперматидов и сперматозоидов сочетались с выраженным очаговым внутриклеточным и внеклеточным отеком. Сперматозоиды окружены преимущественно электронно-светлыми зонами. В части клеток головки деформированы, акросомы утончены и фрагментированы.

В случаях одномоментной декомпрессии предварительно стенозированного семенного канатика обнаруживаются значительные изменения ультраструктуры гемомикроциркуляторного русла яичка на стороне вмешательства. Спустя 7 суток после эксперимента, 4 суток декомпрессии без коррекции, в данной серии животных электронно-микроскопическое исследование выявило неравномерное утолщение стенки кровеносных капилляров за счет отека цитоплазмы эндотелиальных клеток (рис. 2).

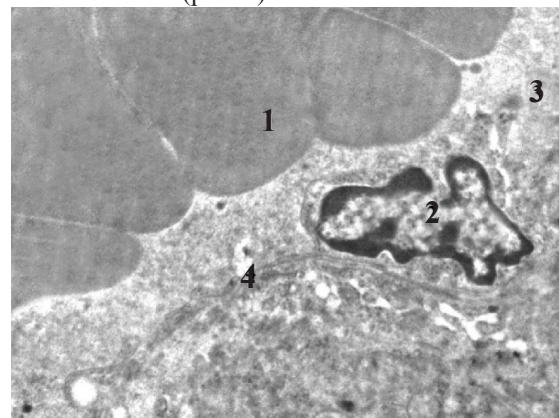


Рис. 2. Субмикроскопическое состояние кровеносного капилляра семенника животного спустя 7 суток после экспериментальной реперфузии семенного канатика. Ув. $\times 7000$: 1 - широкий кровенаполненный просвет гемокapилляра; 2 - ядро; 3 - цитоплазма эндотелиоцита; 4 - базальная мембрана

Значительно измененные эндотелиоциты выявлены в пикнотических ядрах неправильной формы, в кариоплазме которых визуализируются осмиофильные грудки периферийно расположенного гетерохроматина. Неравномерная кариолема образует глубокие инвагинации. Цитоплазма включает электронно-светлые зоны с поврежденными органеллами, расположенными парануклеарно. Базальная мембрана неравномерно утолщена с нечеткими контурами. Периваскулярные пространства неравномерно расширены.

Спустя 14 дней (11 суток декомпрессии без коррекции) субмикроскопически установлено дальнейшее нарастание деструктивных изменений в органе. Просветы гемокапилляров расширены, неправильной формы, включают форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты). В просвете сосудов наблюдается выпячивание ядерного участка эндотелиоцитов. Ядра эндотелиоцитов имеют удлиненную форму, контур их кариолемы также неровный за счет многочисленных выпячиваний и инвагинаций. Базальная мембрана неравномерно утолщена, ее контуры нечеткие, местами нарушена целостность. В околососудистом пространстве обнаруживаются коллагеновые волокна и электронно-прозрачный аморфный компонент. Периваскулярные пространства значительно расширены с просветленными участками (рис. 3).

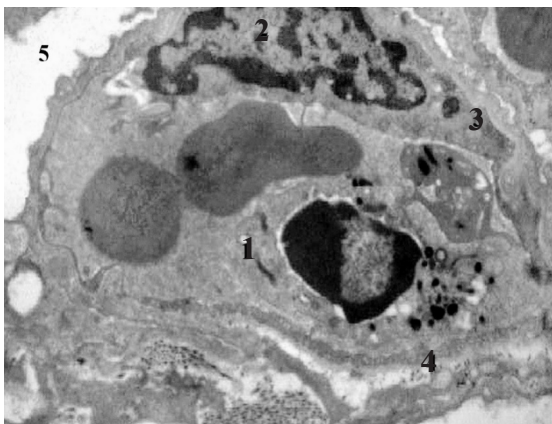


Рис. 3. Субмикроскопические изменения состояния кровеносного гемокапилляра семенника животного спустя 14 дней после экспериментальной реперфузии семенного канатика. Ув. $\times 7000$: 1 - просвет гемокапилляра с форменными элементами крови; 2 - ядро эндотелиоцита; 3 - цитоплазма эндотелиоцита; 4 - неравномерная базальная мембрана; 5 - периваскулярное пространство

Спустя 7 и 14 дней (4 и 11 дней декомпрессии без коррекции) в извитых семенных канальцах выявлено значительное повреждение клеток сперматогенного эпителия. Сперматозоидные скопления, нарушение формирования их головки и хвостового отдела. Визуализировались электронно-светлые зоны, возникшие вследствие выраженного межклеточного отека (рис. 4).

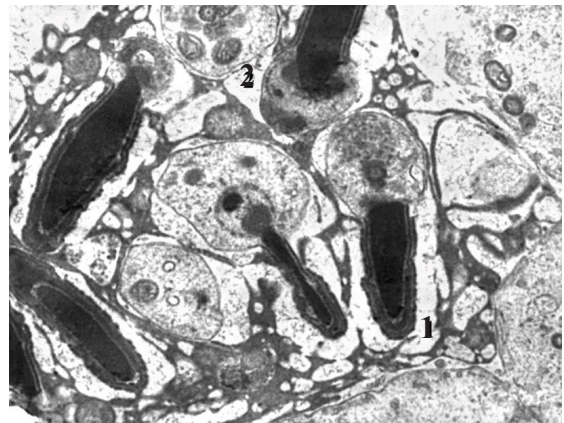


Рис. 4. Ультраструктура сперматогенного эпителия канальцев семенника животного спустя 14 дней после экспериментальной реперфузии семенного канатика. Сб. $\times 17000$: 1 - деструктивно измененные сперматозоиды; 2 - межклеточный отек

Дозированная декомпрессия семенного канатика оказывает более положительное влияние на восстановление органного кровообращения в сравнении с одномоментной декомпрессией. Уже на седьмые сутки отмечается незначительное улучшение структурной организации сосудов гемомикроциркуляторного русла. Незначительно расширенные просветы гемокапилляров включают форменные элементы крови (эритроциты, тромбоциты), которые не столь расширены и кровенаполнены, как в группе животных с одномоментной реперфузией. В составе их стенки отмечаются увеличенные эндотелиоциты с ядрами продолговатой формы и развитой цитоплазмой. Цитоплазматические участки включают вакуоли и множество пиноцитозных пузырьков. Местами утолщенная базальная мембрана четко контурирована. Люминальная поверхность эндотелиоцитов включает одиночные микроворсинки, цитоплазматические выпячивания и инвагинации (рис. 5).

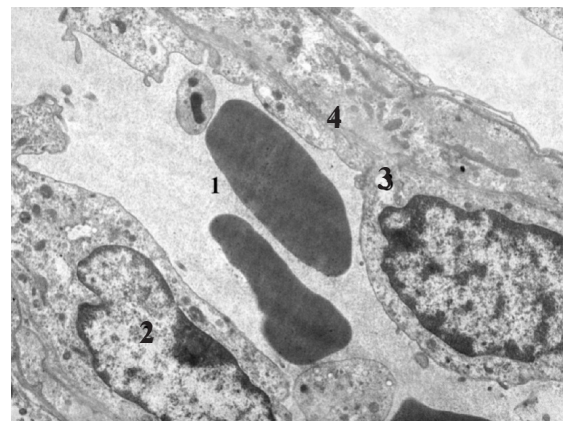


Рис. 5. Субмикроскопическое состояние кровеносного гемокапилляра семенника животного спустя 7 дней после экспериментальной реперфузии семенного канатика с применением коррекции. Ув. $\times 12000$: 1 - просвет капилляра с эритроцитами; 2 - ядро; 3 - цитоплазма эндотелиоцита; 4 - базальная мембрана

Спустя 14 дней после эксперимента с применением регулируемой реперфузии (7 дней после применения коррекции) установлена нормализация структурной организации гемокапилляров. Просветы большинства сосудов небольшие, включают форменные элементы крови, стенка большинства гемокапилляров четко структурирована. В составе эндотелиоцитов отмечаются ядра продолговатой формы с небольшой инвагинацией кардиолемы, в их карิโอплазме преобладает эухроматин. Цитоплазматические участки эндотелиоцитов умеренно утолщены с хорошо выраженными пиноцитозными пузырьками и кавеолами. Базальная мембрана, в основном, равномерная, на отдельных участках несколько утолщена. Отека периваскулярной соединительной ткани не наблюдается.

В условиях применения дозированной декомпрессии семенного канатика с целью коррекции реперфузионных изменений, при электронно-микроскопическом исследовании к завершению эксперимента отмечались сравнительно небольшие расстройства сперматогенеза. Клетки сперматогенного эпителия и их фазовый характер роста сохранены. Так, в стадиях роста и формирования неизменными оказались сперматоциты I и II порядков, а также сперматиды. У последних в составе головки хорошо структурировалось ядро и акросома, наблюдается формирование хвостового отдела. В условиях дозированной декомпрессии семенного канатика на субмикроскопическом уровне обнаруживается улучшенное состояние сосудов гемомикроциркуляторного русла, что положительно влияет на ультраструктуру сперматогенного эпителия (рис. 6).

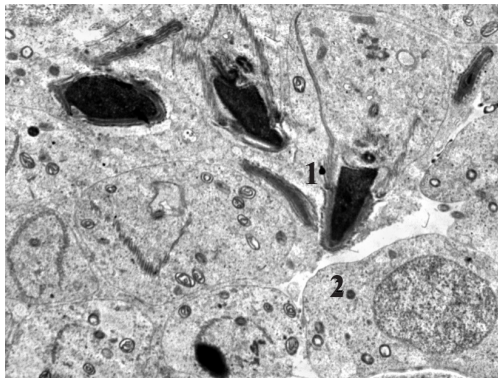


Рис. 6. Ультраструктура сперматогенного эпителия извитого семенного канальца яичка животного спустя 14 дней после экспериментальной реперфузии семенного канатика с применением коррекции. Ув. $\times 7000$: 1 - сперматозоид на стадии формирования; 2 - сперматиды

На основании результатов проведенного экспериментального исследования можно предположить, что расстройства органной гемодинамики играют ведущую роль в возникновении морфофункциональных расстройств половой железы. При одномоментной реканализации предварительно стенозированного семенного канатика возникают изменения, динамика развития ко-

торых характерна для «реперфузионного синдрома».

В находящемся в условиях циркуляторной гипоксии органе, при восстановлении кровотока возникает ряд реакций, связанных с доставкой оксигенированной крови к предварительно ишемизированной ткани, в результате чего патологические состояния, возникающие в период ишемии, обостряются; вследствие развивается защитная реакция, проявляющаяся в уменьшении и неполном восстановлении локального кровотока. После устранения компрессионного фактора развивается «no-reflow феномен», причинные механизмы возникновения которого, в первую очередь, связаны со спазмом мелких интраорганных сосудов и интерстициальным отеком [13]. Значимую роль в развитии этого, по всей вероятности, играют тромбоциты и медиаторы воспаления, которые накапливаясь, попадают в сосудистое русло. Вышеизложенное приводит к увеличению проницаемости эндотелия сосудистой стенки с выходом жидкости из эндотелиальных клеток в интерстициальное пространство, в результате чего возникает его отек и происходит внутрисосудистое сгущение крови, диаметр просвета таких сосудов уменьшается, соответственно снижается и перфузия тканей.

Применение метода дозированной декомпрессии семенного канатика способствует улучшению гемодинамических условий органа в реперфузионный период. При этом выявленные изменения паренхимы яичка и его интраорганных сосудов менее выражены, чем при стенозировании семенного канатика и его одномоментной декомпрессии. Функциональная активность половой железы при коррекции реперфузионных изменений нарушалась незначительно, о чем свидетельствует наличие зрелых форм сперматозоидов в просветах канальцев. Следует предположить, что при дозированном восстановлении органного кровотока половой железы орган в меньшей степени подвергается внезапной, чрезмерной оксигенации, в меньшей степени к нему поступают накопленные медиаторы воспаления, поэтому реакция сосудистого русла, а также изменения паренхимы органа не столь выражены.

На основании полученных в результате проведенного исследования данных следует заключить, что применение предложенного нами устройства для сужения диаметра трубчатых биологических объектов с последующей дозированной декомпрессией семенного канатика обеспечивает коррекцию реперфузионных изменений и позволяет достичь положительной динамики перестройки сосудистого русла и паренхимы органа.

Выводы.

1. При дозированном стенозе семенного канатика вследствие гемодинамических расстройств возникают выраженные признаки поражения паренхимы яичка, степень проявления которых увеличивается в отдаленных сроках наблюдения.

2. Гемодинамический фактор играет ведущую роль в развитии «реперфузионного синдрома» после восстановления проходимости структурных элементов семенного канатика.

3. При одномоментном устранении компрессии семенного канатика яичко подвергается выраженным морфофункциональным изменениям, которые усугубляются в отдаленных сроках наблюдения.

4. В реперфузионный период развиваются значительные изменения паренхимы органа, и, как следствие, расстройства сперматогенеза.

5. При применении метода дозированной декомпрессии возникают изменения противоположные реперфузионным, при этом сохраняется функциональная активность органа, однако полного восстановления его структуры не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А., Алиев Э.С. Приоритетные подходы к хирургическому лечению паховых грыж в свете современных представлений о герниогенезе: обзор литературы. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 111–114.
2. Герасимюк Н.І., Пилипко І.В., Островська Л.О. Пат. 58427 Україна, МПК А61 М5/00. Пристрій для дозованого звуження судин. заявник та патентов ласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u201011700; заявл. 01.10.2010 ;опубл. 11.04.2011, Бюл. № 7.
3. Герасимюк І.Є., Стравський Т.Я., Криницька І.Я. Пат. № 92670 Україна, МПК А 61 17/00. Пристрій для дозованого звуження діаметра трубчастих біологічних об'єктів. Заявник та патентов ласник ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України». – № u201403461; заявл. 04.04.2014 ;опубл. 26.08.2014, Бюл.№ 16.
4. Горальський Л.П., Хомич В.Т. Основи гістологічної техніки і морфофункціональної методи до сліджень у нормі та при патології. – Житомир: Полісся, 2011. – 288.
5. Мірошников Я.О., Дриманова В.В. Оцінка ефективності комплексного лікування хворих на варикоцеле з порушенням функції репродуктивної системи. // Практична медицина. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 42–47.
6. Рыбалкин С.П., Ковалева Е.В., Гуськова Т.А. и др. Экспериментальная оценка влияния препарата Кагоцел на генеративную функцию животных // Токсикологический вестник. – 2013. – № 2. – С. 33–38.
7. Толкачев К.С. Щербатых А.В. Влияние паховой грыжи и герниопластики на состояние репродуктивного здоровье мужчин. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 13. – 5–8.
8. Тутченко М.І., Піотрович С.М., Васильчук О.В. Оптимізація хірургічного лікування хворих з приводу рецидивної пахвинної грижі. // Клінічнахірургія. – 2011. – №8. – С. 46–48.
9. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Успенский И.И. и др. Состояние соединительной ткани и кровотока в семенном канатике у грыжесосителей, как факторы, определяющие хирургическую тактику лечения. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 123–130.
10. Фелештинський Я.П. Сучасні способи хірургічного лікування пахвинних гриж. //Здоров'яУкраїни.–2012.– 17.–22–25.
11. Bharathi R.S., Arora M., Baskaran V. How we «SEAL» internal ring in pediatric inguinal hernias. // Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2008. – Vol. 18, № 2. – 192–194.
12. Esteves S., Agarwal A. Afterword to varicocele and male infertility: current concepts and future perspectives // Asian Journal Andrology. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 319–322.

13. Ouh I., Seo M., Shah F. et al. Proteomic analysis of testicular ischemia-reperfusion injury in rats. // Journal of Veterinary Medical Science. – 2014. – Vol. 76, № 3. – P. 313–321.

14. Shridharani A., Owen R., Elkelany O. et al. The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. // Asian Journal Andrology. – 2016. – 18(2). – 269–275.

SUMMARY

ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF RATS TESTICLES UNDER SPERMATIC CORD STENOSIS AND AFTER BLOOD FLOW RESTORATION BY DIFFERENT METHODS

Stravskyy T., Hantimurov A.,
Halytska-Kharkhalis O., Herasymiuk N., Hovda R.

State Higher Educational Institution "I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Ministry of Health Ukraine", Ukraine

Hemodynamic disorders in the testicles cause chronic organ hypoxia with damage of its stroma and seminiferous tubules, which plays a leading role in the pathogenesis of the testicular form of male infertility development. The aim of the work was to establish the features of ultrastructural reorganization of the testicles tissue and its vascular bed under circulatory hypoxia conditions and after restoration of blood flow in the organ. The study was conducted on 84 white adult male rats. The control group consisted of 12 intact animals. The experimental group was divided into 3 series: with stenosis of the spermatic cord (48 animals), with stenosis of the spermatic cord and its recanalization on the 3rd day without correction (12 animals) and with stenosis of the spermatic cord and its recanalization with correction on the 3rd day (12 animals). Under conditions of dosage spermatic cord stenosis (when the ligature is applied) in the remote monitoring period, with electron microscopic study, were detected destructive changes of spermatid and spermatozoa, which were combined with significant focal intracellular and extracellular edema. In part of the cells heads were deformed, the acrosomes were sophisticated and fragmented. At one-stage decompression of the spermatic cord (removal of the stenosing ligature on the third day), the above-described changes in accordance were deepened. At 14th day of the observation, collagen fibers and an electron-transparent amorphous component were found in the perivascular space. When the proposed method of dosed decompression of the spermatic cord (successive removal of three stenosing ligatures of different diameters) has been applied changes in the testicles parenchyma and its intraorganic vessels were less severe. Functional activity of the testicle after correction of reperfusion changes, was not significantly affected, what was proved by the presence in seminiferous tubules lumen of spermatozoa mature forms.

Keywords: ultrastructure of testicles tissue, vascular bed, circulatory hypoxia, male infertility.

РЕЗЮМЕ

УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЯИЧЕК КРЫС ПРИ СТЕНОЗЕ СЕМЕННОГО КАНАТИКА И ПОСЛЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРОВОТОКА РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ

Стравский Т.Я., Гантимуров А.В., Галицкая-Хархалис О.Я., Герасимюк Н.И., Говда Р.В.

Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины», Тернополь, Украина

Гемодинамические расстройства в яичках вызывают хроническую гипоксию органа с повреждением его стромы и канальцев, что играет ведущую роль в патогенезе развития тестикулярной формы мужского бесплодия. Целью исследования явилось установление особенностей ультраструктурной перестройки ткани и сосудистого русла яичек в условиях циркуляторной гипоксии после восстановления кровотока в органе. Исследование проведено на 84 белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Контрольную группу составили 12 интактных животных. Основная группа была разделена на 3 подгруппы: со стенозом семенного канатика (48 животных), со стенозом семенного канатика и его реканализацией на 3 сутки без применения коррекции (12 животных) и со стенозом семенного канатика и его реканализацией на 3 сутки с применением коррекции (12 животных). В условиях дозированного стеноза семенного канатика, при наложении лигатуры, в отдаленные сроки наблюдения электронномикроскопическое исследование выявило деструктивные изменения сперматидов и сперматозоидов, сочетанные со значительным очаговым внутриклеточным и внеклеточным отеком. В части клеток головки были деформированы, акросомы утончены и фрагментированы. При одномоментной декомпрессии семенного канатика (снятие стенозирующей лигатуры на третьи сутки) вышеописанные изменения усугублялись. На 14 сутки наблюдения в околососудистом пространстве обнаруживались коллагеновые волокна и электронно-прозрачный аморфный компонент. При применении предложенного метода дозированной декомпрессии семенного канатика (последовательное снятие трех стенозирующих лигатур разного диаметра) изменения паренхимы и интраорганных сосудов яичка были менее выражены. Функциональная активность половой железы при коррекции реперфузионных изменений нарушалась незначительно, о чем свидетельствует наличие зрелых форм сперматозоидов в просветах канальцев.

რეზიუმე

ვირთაგვების სათესლეების ულტრასტრუქტურული მახასიათებლები სათესლე ბაგირაკის სტენოზის და სისხლის მიმოქცევის სხვადასხვა მეთოდით აღდგენის შემდეგ

ტ. სტრავსკი, ა. განტიმუროვი, ო. გალიცკაია-ხარხალისი, ნ. გერასიმიუკი, რ. გოვდა

უკრაინის ჯანრთელობის დაცვის სამინისტროს ტერნოპოლის ი. გორბაჩევსკის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ტერნოპოლი, უკრაინა

კვლევის მიზანს შეადგენდა სათესლეს ქსოვილის და სისხლძარღვოვანი ქსელის ულტრასტრუქტურული ცვლილებების თავისებურებების დადგენა ცირკულაციური ჰიპოქსიის დროს და ორგანოში სისხლის მიმოქცევის აღდგენის შემდგომ. კვლევა ჩატარდა 84 თეთრ ზრდასრულ მამრ ვირთაგვაზე. საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა 12 ინტაქტურმა ცხოველმა. საკვლევი ჯგუფი დაიყო სამ სერიად: სათესლე ბაგირაკის სტენოზით (48 ცხოველი), სათესლე ბაგირაკის სტენოზით და მესამე დღეს მისი რეკანალიზაციით კორექციის გამოყენების გარეშე (12 ცხოველი), სათესლე ბაგირაკის სტენოზით და მესამე დღეს მისი რეკანალიზაციით კორექციის გამოყენებით (12 ცხოველი). სათესლე ბაგირაკის დოზირებული სტენოზის პირობებში (ლიგატურით) დაკვირვების მოგვიანებით ვადაზე ელექტრონულმიკროსკოპიული კვლევით დადგინდა სპერმატიდების და სპერმატოზოიდების დესტრუქციული ცვლილებები, შერწყმული მნიშვნელოვან უჯრედშიდა და უჯრედგარე შემუშავებასთან. უჯრედთა ნაწილში თავები იყო დეფორმირებული, აკროსომები - დაწვეტიებული და ფრაგმენტირებული. სათესლე ბაგირაკის ერთმომენტური დეკომპრესიის დროს (მასტენოზებელი ლიგატურის მოხსნით მესამე დღეს) ზემოაღნიშნული ცვლილებები გაღრმავდა. მე-14 დღეს სისხლძარღვთა მიმდებარე სივრცეში აღინიშნა კოლაგენური ბოჭკოები და ელექტრონულ-გამჭვირვალე ამორფული კომპონენტი. სათესლე ბაგირაკის დოზირებული დეკომპრესიის შემოთავაზებულ მეთოდის გამოყენების პირობებში კი (სხვადასხვა დიამეტრის სამი მასტენოზებელი ლიგატურის თანმიმდევრული მოხსნა) სათესლეს პარენქიმისა და ორგანოს შიდა სისხლძარღვების ცვლილებები ნაკლებად გამოხატული იყო; რეპერფუზიული ცვლილებების კორექციის დროს სასქესო ჯირკვლის ფუნქციური აქტივობა უმნიშვნელოდ ირღვეოდა, რაც სათესლე ბაგირაკების სანათურში სპერმატოზოიდების მომწიფებული ფორმების არსებობაზე მიუთითებს.

EFFECT OF FREE RADICALS ON CALCITONIN-GENE-RELATED PEPTIDE MEDIATED VASODILATION

¹Dekanosidze M., ¹Saganelidze K., ²Mitagvaria N.

¹New Vision University, Tbilisi; ²I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

Neurogenic vasodilation in many vertebrates' vascular beds is mediated mainly by Nitric Oxide (NO) [10]. Investigation of the nature of the neurogenic vasodilation of the rabbit lingual artery [1], which by means of numerous branches provides blood supply to the tongue and gums, has shown that it has a two-component character – the first component is atropine sensitive, and the second one – is non-cholinergic. Such a mixed dilator response is not unusual and has been described for various tissues [3]. On the dog lingual artery preparations it was found that not the NO, but the Calcitonin-Gene-Related Peptide (CGRP) released from non-adrenergic and non-cholinergic nerves in response to stimulation leads to relaxation of the canine's lingual artery, which in turn is mediated by the activation of CGRP1- receptors [5,9]. CGRP, the 37-amino acid peptide, is a widely distributed peptide not only in the central and peripheral nervous systems but is also present in nerve fibers along the entire cardiovascular system [5].

It is known that in some pathological conditions, due to the formation of a large number of free oxygen radicals, the cardiovascular system is severely affected [7]. However, the effect of free radicals on CGRP-mediated vasodilation remains unclear.

The aim of this work was to study the effect of free radicals on CGRP-mediated neurogenic vasodilation on preparations of an isolated rabbit lingual artery.

Material and methods. The experiments were performed on the lingual artery preparations of 6 rabbits of the Chinchilla breed of both sexes, weighing 3.5-4.0 kg.

In accordance with I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine institutional Animal Care Committee guidelines, the animals were anesthetized with Nembutal (40 mg/kg) and then sacrificed by rapid exsanguination. The lingual artery - the largest collateral branch of the external carotid artery, was carefully isolated under a binocular microscope and divided into several annular segments (about 1.5 mm in length) that were immediately placed in a cooled Ringer-Krebs solution (118.3mM NaCl, 4.7mM KCl; 2.5mM CaCl₂, 1.2mM MgSO₄, 1.2mM KH₂PO₄, 25.0mM NaHCO₃, 0.026mM calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid, 11.1mM glucose, saturated with gas mixture - 95%O₂/5%CO₂, pH 7.2-7.3). From the most of the annular segments the endothelial layer was separated by careful rubbing with a special wooden tool, and then placed in a small flow bath filled with the same Ringer-Krebs solution at a temperature of 37°C.

The contractile-relaxation activity of isolated preparations, both with intact endothelial layer and deendothelized, in isometric mode were studied on a strain-gauge unit using mechanotrons of the 6 MX1C types [2]. The

preparation was fixed on the two platinum hooks (Fig. 1), one of which is rigidly attached to the mechanotron rod. In order to establish equilibrium states, the preparation remained at rest for 90 minutes and was only subjected to a preliminary passive tension of 15.3 mN (1.5 g). During this period, the Ringer-Krebs solution in the unit was renewed every 10-15 minutes. The annular preparation was stimulated for 45 seconds by a sequence of 2ms rectangular electric pulses with a frequency of 8 Hz, amplitude of 10V by means of an electrostimulator ЭСЖ-2.

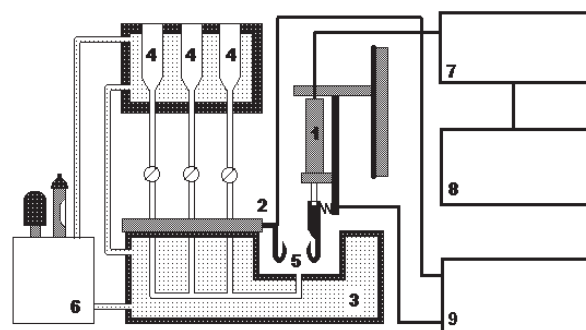


Fig. 1. Block diagram of the mechanotron unit: 1-mechanotron, 2-mechanism of tension and calibration; 3-thermostated chamber; 4-flasks for feeding the substances under study; 5-working chamber; 6-ultrathermostat; 7-amplifier; 8-recorder; 9-electrostimulator

In all the experiments, the adrenergic blocker Guanethidine (5x10⁻⁶M) was added to the bath to suppress neurogenic vasoconstriction. For preliminary increasing of the tonus of the preparations, Norepinephrine (10⁻⁵M) was used, after introduction of which into the preparation washing solution the adequacy of deendothelization was checked by the absence of relaxation in response to the introduction of acetylcholine (10⁻⁵M). Preliminary measurements showed that the relaxation caused by electrical stimulation of the preparations exposed to Guanethidine and activated by Norepinephrine is stable and lasts about 5 hours.

As is known, oxygen radicals after the H₂O₂ dismutation form hydroxyl radicals HO, which are a powerful oxidant and, according to experimental data [4], lead to prolonged vasodilation and oxidative vascular injury. In our experiments, the Fenton reaction was used as the HO-generating system. Mixture of H₂O₂ and iron salt forms HO, it was shown that, immediately after addition of H₂O₂/FeSO₄ to the solution, HO generation starts with maximum intensity and lasts for about 40 minutes [8].

Results and their discussion. Arterial segments for 45 seconds were subjected to electrical stimulation (8Hz,

10V, 2ms) as a result of which a contractile reaction developed, followed by relaxation of the preparation and restoration of the original tonus (Fig. 2). Such a transient contractile reaction was completely suppressed by the preliminary introduction of Guanethidine ($5 \times 10^{-6} \text{M}$) into the washing solution. Against the background of Norepinephrine (10^{-5}M) increased tonus, the same electrical stimulation leads to relaxation of the preparation (Fig. 3).

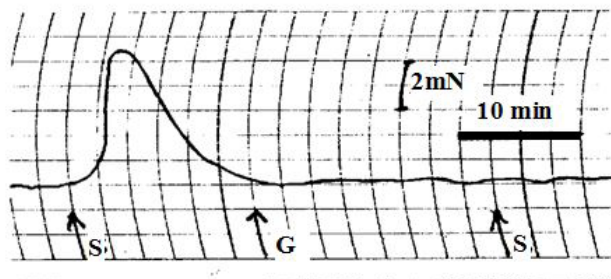


Fig. 2. The effect of electrical stimulation (S) on vasomotor reactions of the annular segment of the rabbit lingual artery before and after using of the adrenoblocker Guanethidine (G) against the background of exposure to Norepinephrine (NE) after use of Guanethidine

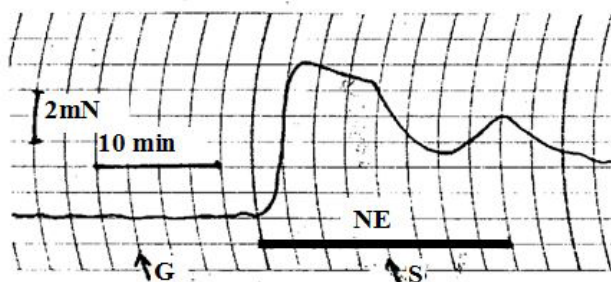


Fig. 3. The effect of electrical stimulation (S) on vasomotor reactions of the annular segment of the rabbit lingual artery against the background of Norepinephrine (NE) exposure after using the adrenoblocker Guanethidine (G)

The described reactions were obtained by us both on the annular segments with the intact endothelial layer and after their deendothelization.

In order to completely exclude the involvement of the endothelium-dependent relaxing factor in the recorded vasodilation, further series of experiments were performed only on the deendothelized preparations.

Just like in the previous series of experiments, all the preparations after deendothelization were previously exposed to the action of Guanethidine. After this, the tonus of the annular segments was increased by the action of Norepinephrine, and upon termination of the transient process and tonus stabilization, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) 10^{-8}M was administered into the washing solution.

As can be seen from the Fig. 4 (A), CGRP leads to a rapid relaxation of the preparation. This reaction is significantly suppressed if a CGRP antagonist ($2 \cdot 10^{-8} \text{M}$,

CGRP₍₈₋₃₇₎) is added to the wash solution 30 minutes prior to the introduction of Norepinephrine. A similar effect (suppression of CGRP-induced relaxation) is caused by relatively long (up to 80 minutes) exposure of the annular arterial segment to hydroxyl radicals (HO) (Fig. 4 (B)). For this purpose, $3 \cdot 10^{-4} \text{M}$ H_2O_2 and $2 \cdot 10^{-4} \text{M}$ FeSO_4 were introduced into the washing solution and caused a known Fenton reaction.

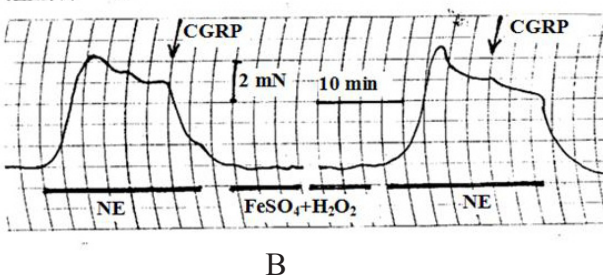
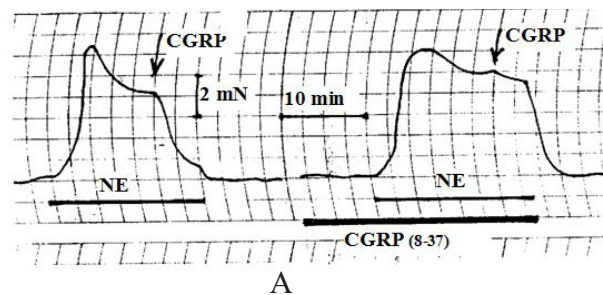


Fig. 4. The effect of the CGRP antagonist (A) and hydroxyl radicals (B) on the relaxation response of the deendothelized annular segments of the rabbit lingual artery under the Norepinephrine (NE) tonus in response to the exogenous effect of Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

The use of the experimental model of the deendothelized arterial annular segments in our experiments showed that possible participation of the endothelium-dependent relaxing factor in dilation of the lingual artery can be completely excluded and, consequently, the mediator role of endothelial Nitric Oxide in this process can be excluded.

We have already noted that CGRP, in addition to the central and peripheral nervous systems, is also found in nerve fibers along the entire cardiovascular system [5]. The data obtained by us confirmed the earlier assumption that CGRP might participate in non-cholinergic and non-adrenergic vasomotion in response to perivascular electrical stimulation of the dog lingual artery annular segment. Relaxation of the preparation, recorded by us upon introduction of CGRP into the washing solution, was practically inhibited by the CGRP antagonist.

It is known that active forms of oxygen can have a significant effect on the reactivity of arteries. Even with an increase in systemic arterial pressure, there may be an increase in the production of superoxide (due to excessive activation of arachidonic acid), which in turn, after the dismutation of H_2O_2 , forms a hydroxyl radical,

which is a potential oxidant leading to prolonged vasodilation and oxidative vascular lesions [4]. Vascular reactions to oxygen radicals are the subject of intensive research, as the active forms of oxygen are manifested in many types of pathological conditions and can lead, as already mentioned, to significant vascular lesions. It was shown that damage to the endothelial cells by hydroxyl radicals disrupts the functioning of the endothelium-dependent relaxing mechanism [6]. In this regard, the point arose about the possible effect of free radicals and the CGRP-mediated vascular reaction. As our experiments showed, a relatively prolonged exposure to hydroxyl radicals results in suppression of CGRP-mediated neurogenic relaxation of the rabbit lingual artery annular segment, similar to the effect of the CGRP antagonist peptide, which confirms the data previously described by Norisue M, Todoki [9] on canine's lingual artery. Thus, it can be argued that free radicals can disrupt the reactivity of the vascular wall both in the presence and in the absolute absence of an endothelium-dependent relaxation factor.

REFERENCES

1. Brayden J.E., Large W.A. Electrophysiological analysis of neurogenic vasodilatation in the isolated lingual artery of the rabbit. *British Journal of Pharmacology*, 1986, 89, 163-171;
2. Chikobava N., Dekanosidze M., Mitagvaria N. Direct measurement of Contractility of Isolated Small Arteries Preparations. *Bulletin of Georgian National Academy of Sciences*, 2017, vol 11, 3, 146-150.
3. Eccles R., Wilson H. The autonomic innervation of the nasal blood vessels of the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 1974, 238, 549-560;
4. Fujiwara H, Wake Y, Hashikawa-Hobara N, Makino K, Takatori S, Zamami Y, Kitamura Y, Kawasaki H. Endothelium-derived relaxing factor-mediated vasodilation in mouse mesenteric vascular beds. *J Pharmacol Sci*. 2012; 118, 3, 373-381.
5. Iyengar, Smriti; Ossipov, Michael H.; Johnson, Kirk W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *PAIN*: 2017, 158, 4, 543-559.
6. Jane A. Leopold. Antioxidants and Coronary Artery Disease: From Pathophysiology to Preventive Therapy. *Coron Artery Dis*. 2015, 26, 2, 176-183.
7. Joel D. Trinity, Ryan M. Broxterman, and Russell S. Richardson. Regulation of Exercise Blood Flow: Role of Free Radicals. *Free Radic Biol Med*. 2016, 98, 90-102.
8. Lee MC, Velayutham M, Komatsu T, Hille R, Zweier JL. Measurement and characterization of superoxide generation from xanthine dehydrogenase: a redox-regulated pathway of radical generation in ischemic tissues. *Biochemistry*. 2014, 21, 53, 6615-6623.
9. Norisue M, Todoki K and E. Okabe. Inhibition by Hydroxyl Radicals of Calcitonin Gene-Related Peptide-Mediated Neurogenic Vasorelaxation in Isolated Canine Lingual Artery *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1997, 280, 1, 492-500.
10. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 10(1): 4-18.

SUMMARY

EFFECT OF FREE RADICALS ON CALCITONIN-GENE-RELATED PEPTIDE MEDIATED VASODILATION

¹Dekanosidze M., ¹Saganelidze K., ²Mitagvaria N.

¹New Vision University, Tbilisi; ²I. Beritashvili Center for Experimental Biomedicine, Tbilisi, Georgia

It is known that in some pathological conditions, due to the formation of a large number of free oxygen radicals, the cardiovascular system is severely affected. However, the effect of free radicals on CGRP-mediated vasodilation remains unclear.

The aim of this work was to study the effect of free radicals on CGRP-mediated neurogenic vasodilation on preparations of an isolated rabbit lingual artery. The experiments were performed on the lingual artery preparations of 6 rabbits of the Chinchilla breed of both sexes.

The contractile-relaxation activity of isolated preparations, both with intact endothelial layer and deendothelialized, were studied in isometric mode on a strain-gauge unit using mechanotrons of the 6 MX1C type.

Our experiments showed that free radicals can disrupt the reactivity of the vascular wall both in the presence and in the absence of endothelium-dependent relaxation factors and that it might be considered as a main conclusion of this study.

Keywords: CGRP, lingual artery, free radicals, vasodilation.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ НА ВАЗОДИЛАТАЦИЮ, ОПОСРЕДОВАННУЮ КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-ЗАВИСИМЫМ ПЕПТИДОМ

¹Деканосидзе М.С., ¹Саганелидзе Х.З., ²Митагвария Н.П.

¹Университет Нью Вижен, Тбилиси; ²Центр экспериментальной биомедицины им. И. Бериташвили, Тбилиси, Грузия

Известно, что в условиях некоторых патологий, ввиду образования большого количества свободных кислородных радикалов, значительно повреждается сердечно-сосудистая система, в частности, дилатационная функция сосудистых стенок. Возникла необходимость уточнения эффекта свободных радикалов на вазодилатацию, опосредованную кальцитонин-ген-зависимым пептидом (CGRP).

Целью данного исследования явилось изучение действия свободных радикалов на нейрогенную ва-

зодилатацию, опосредованную кальцитонин-ген-зависимым пептидом.

Экспериментальные исследования проводились на препаратах лингвальной артерии кроликов породы шиншилла обеих полов. На тензометрической установке с использованием мехатронов типа 6MX1C в изометрическом режиме изучена сократительно-ре-

лаксационная активность изолированных препаратов как с интактным эндотелиальным слоем, так и деэн-дотелизированным.

Установлено, что свободные радикалы нарушают реактивность сосудистой стенки как при наличии, так и при отсутствии эндотелий-зависимых факторов релаксации.

რეზიუმე

თავისუფალი რადიკალების ეფექტი კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით გაშუალდებულ ვაზოდილატაციაზე

¹მ. დეკანოსიძე, ¹ხ. საგანელიძე, ²ნ. მითაგვარია

¹უნივერსიტეტი ნიუ ვიუენი, თბილისი;

²ი. ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ცნობილია, რომ ზოგიერთი პათოლოგიის პირობებში, თავისუფალი რადიკალების დიდი რაოდენობით ფორმირების გამო, გულ-სისხლძარღვთა სისტემა მნიშვნელოვნად ზიანდება, კერძოდ, ირღვევა სისხლძარღვთა დილატაციური ფუნქცია. დაზუსტებას საჭიროებს თავისუფალი რადიკალების ეფექტი კალციტონინის გენთან დაკავშირებული პეპტიდით (CGRP) გაშუალდებულ ვაზოდილატაციაზე. კვლევის მიზანს წარმოადგენს თავისუფალი რადიკალების მოქმედების ეფექტის შეფასება CGRP-ით გაშუალდებულ ნეიროგენულ ვაზოდილატაციაზე. ექსპერიმენტული კვლევები ჩატარ-

და შინშილას ჯიშის ორივე სქესის ბოცვერების ენის არტერიის პრეპარატებზე. ტენზომეტრიულ დანადგარზე 6MX1C ტიპის მექანოტრონების გამოყენებით იზომეტრულ რეჟიმში შესწავლილია იზოლირებული, დენდოთელიზებული და ენდოთელიუმ-ინტაქტური პრეპარატების კუმულად-რელაქსაციური აქტივობა.

დადგენილია, რომ თავისუფალი რადიკალები არღვევს სისხლძარღვის კედლის რეაქტიულობას როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის არსებობის, ასევე, მისი არარსებობის პირობებში.

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Таганиязова А.А., Султанова Г.Д., Курманалина М.А., Исаева Г.К., Раманкулова А.Б.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

Несмотря на многочисленные исследования в области экспериментальной и клинической медицины, сформировать единую концепцию патогенеза тяжелой гнойно-септической инфекции челюстно-лицевой области (ЧЛО) по сей день не удалось.

Данные литературы свидетельствуют, что состояние иммунологической реактивности организма является значимым фактором патоморфоза воспалительных заболеваний ЧЛО [1,7,12,14]. Роль механизмов

сенсibilизации к антигенам «местной» микрофлоры несомненна, что позволяет рассматривать острое воспаление одонтогенной этиологии как результат аллергической реакции организма, опосредованной механизмами гиперчувствительности замедленного действия и немедленного типа [3,5,8,15].

Поскольку обсуждение общих концептуальных вопросов воспаления по сей день продолжается, изучение некоторых фундаментальных аспектов бакте-

риальной сенсibilизации организма в клиническом течении инфекционно-воспалительного процесса в ЧЛО для анализа имеющихся медико-биологических теорий и разработки новых научных подходов и концепций, представляется весьма актуальным.

Целью исследования явилось определение влияния уровня бактериальной сенсibilизации на органы естественной защиты животных в условиях эксперимента.

Материал и методы. Экспериментальное гнойно-деструктивное воспаление нижней челюсти и околочелюстных мягких тканей воспроизведено по разработанной нами оригинальной методике (предпатент №19378, заявка № 2006~1256.1 от 14.11.2006), на 100 морских свинках самцах в весенне-летний период, с массой тела $475,0 \pm 25,0$ гр.

Воспроизведение модели инфекционно-воспалительного процесса в ЧЛО осуществляли на базе иммунологической лаборатории НЦ ЗКГМА им. М. Оспанова.

Материалом для инфицирования служила микробная взвесь суточной культуры *St. aureus* FDA 209-P, содержащая 1 миллиард микробных тел в 1,0 мл. Животные сенсibilизированы путем одно-, дву-, трех- и четырехкратного введения под надкостницу вестибулярной поверхности нижней челюсти морской свинки 0,5 мл микробной взвеси суточной культуры *St. aureus* и воздействия на очаг инфицирования постоянным электрическим током положительной полярности, силой 5-10 мкА в течение 3-5 минут, под общим эфирным наркозом. Интервал между 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4 введением бактериального инфекта составлял 7 дней. Инъекцию разрешающей дозы стафилококкового антигена в первичный инфекционный очаг осуществляли на 7, 14, 21 и 28 сутки в объеме 0,5 мл, концентрации 0,5 миллиарда микробных тел (м.т/мл).

В ходе исследования сформированы 4 группы экспериментальных животных (по 20 свинок в каждой): I группа – животные с четырехкратным инфицированием, II группа – с трехкратным инфицированием и III группа – с двукратным инфицированием. Животные с однократным инфицированием составили IV группу (таблица 1).

В качестве контроля к этой серии опытов служили 20 интактных животных, по 5 из которых выводились из эксперимента в назначенные сроки исследования.

Развитие инфекционно-воспалительного процесса

в челюсти и околочелюстных мягких тканях оценивали по следующим критериям:

1. Клинические проявления – местные признаки инфекционно-воспалительной реакции: размеры и площадь инфильтрации мягких тканей в зоне воспаления, некротизация, сроки формирования наружных свищей, характер отделяемого.

2. Лабораторные исследования – забор крови осуществляли посредством внутрисердечной пункции под общим эфирным наркозом.

Уровень сенсibilизации оценивали апробированными алерготестами лейкоцитов *in vitro*: реакцией специфической агломерации лейкоцитов (РСАЛ), реакцией специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), реакцией дегрануляции тучных клеток (РДТК) [2,9,10] и реакцией специфической бласттрансформации (РСБТЛ) [8,11].

На 7 сутки после введения разрешающей дозы микробной культуры животных выводили из опыта. Материалы фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования установлено, что у всех животных I, II, III, IV групп на месте введения разрешающей дозы микробной культуры развился инфекционно-воспалительный процесс разной степени выраженности и распространенности в зависимости от кратности введения бактериального агента. Причем, ответная реакция организма у всех животных достигала максимума на 2 сутки после инфицирования.

Клиническая картина проявлялась укорочением острой фазы гнойно-воспалительного процесса и быстрой его хронизацией. Причем, оценка динамики развития местных признаков воспаления ЧЛО в эксперименте показала широкую ее вариабельность в различных группах животных.

Анализ полученных данных показал, что бактериальная сенсibilизация развилась во всех группах экспериментальных животных. Ответная инфекционно-воспалительная реакция при этом достигала максимума спустя 48 часов.

В результате проведенных исследований установлено, что при увеличении сроков контакта с бактериальным липополисахаридом (ЛПС) нарастает уровень сенсibilизации к нему, что проявляется как в увеличении количественных значений, так и процента выявляемости позитивных проб (таблица 2).

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам

Группы	Кратность ведения <i>St. aureus</i>	Сроки введения разрешающей дозы	Сроки выведения животных из опыта
I (n=20)	Четырехкратно (1-7-14-21 сутки)	28 сутки	35 сутки
II (n=20)	Трехкратно (1-7-14 сутки)	21 сутки	28 сутки
III (n=20)	Двукратно (0-7 сутки)	14 сутки	21 сутки
IV (n=20)	Однократно (1 сутки)	7 сутки	14 сутки

Таблица 2. Уровень бактериальной сенсibilизации в группах экспериментальных животных

Группа	РСПЛ≤10%	РСАЛ≤1,4	РДТК≤10%	РСБТЛ≤15%
I	14,2±2,0	1,8±0,17	16,4±0,8	15,8±0,9
II	15,6±1,9	1,6±0,15	12,4±0,6	10,1±1,4
III	12,0±2,1	1,2±0,17	9,1±0,8	6,8±1,1
IV	11,3±2,4	1,1±0,19	8,7±0,7	6,6±0,9

Нарастание как количественных значений, так и процента позитивных проб, использованных алерго-тестов, наиболее выражено у животных I группы. По мере уменьшения времени контакта с ЛПС снижается и выраженность алергизирующего эффекта.

Каждая группа животных с моделью инфекционно-воспалительного процесса ЧЛО характеризовалась своеобразием гистопатологических изменений в соответствии с ростом уровня бактериальной сенсibilизации и морфологической трансформации. Результаты морфологических исследований выявили генерализованные повреждения сосудистого и паренхиматозного компонентов внутренних органов.

Поскольку для исследуемых животных был типичен однородный характер повреждений, в целях достоверности полученных данных обобщены описания морфологических изменений во внутренних органах животных I и III групп в разные сроки наблюдения.

В I группе экспериментальных животных с моделью гнойно-деструктивного остеомиелита нижней челюсти повреждения носили диффузный и мелкоочаговый характер с истощением компенсаторно-восстановительных процессов пролиферации, эухроматизации гетерохроматина, гиперплазии и гипертрофии субклеточных элементов.

Морфологическое исследование регионарных лимфатических узлов выявило тотальное истощение паракортикальной зоны, нарушение соотношения коркового и мозгового слоев, светлые центры фолликулов с выраженным истощением лимфоцитов. Капсула лимфоузлов резко отечна, разволокнена.

В биоптатах, забранных из очага воспаления, выявлены стазы, сладжи и образование тромбов в просвете сосудов околочелюстных мягких тканей, отмечались явления тромбофлебита. В биоптатах тканей печени гепатоциты были в состоянии выраженной белковой дистрофии, пространства Диссе расширены, отечны. Сосуды расширены, стенки их разволокнены, фрагментированы, в отдельных полях зрения - в просвете сосудов прослеживаются явления сладжирования и тромбообразования (рис. 1). Вокруг сосудов наблюдались периваскулярное воспаление, а также - инфильтрация желчного капилляра.

В биоптатах тканей легких имели место очаговые нарушения кровообращения в виде стазов и кровоизлияний. Стенки кровеносных сосудов утолщены, разволокнены за счет отека, выстилающие их эндотелиальные клетки набухшие, местами слущивались в просвет. Периваскулярно располагались лимфо-ги-

стиоцитарные инфильтраты. Легочная ткань на большом протяжении была неравномерно воздушна, многие альвеолы эмфизематозно расширены, стенки их истончены. Другие, напротив, сдавлены очаговыми уплотнениями легочной ткани. Альвеолярные перегородки в таких участках утолщены за счет инфильтрации их воспалительными элементами и пролиферацией местных клеток. В просвете альвеол содержится отечная жидкость с примесью единичных лейкоцитов и слущенных клеток альвеолярного эпителия, местами с явлениями абсцедирования. Наблюдаются резкие нарушения кровообращения в сосудах легких (стазы, сладжи, тромбы). Межалвеолярные перегородки утолщены (рис. 2). Слизистая оболочка бронхов отечна, клетки - в состоянии белковой дистрофии, местами эпителий слущен, просвет бронха сужен.

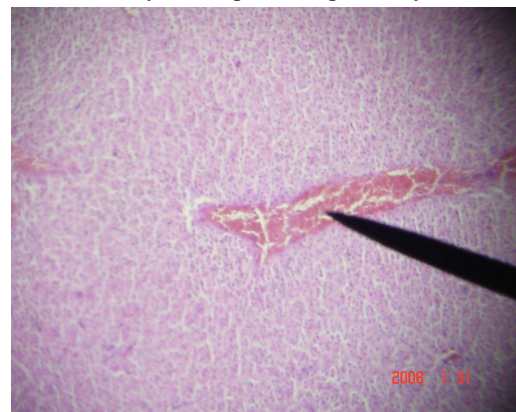


Рис. 1. Морфология ткани печени животных I группы с четырехкратным инфицированием. Прослеживается синдром «сладжирования». Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

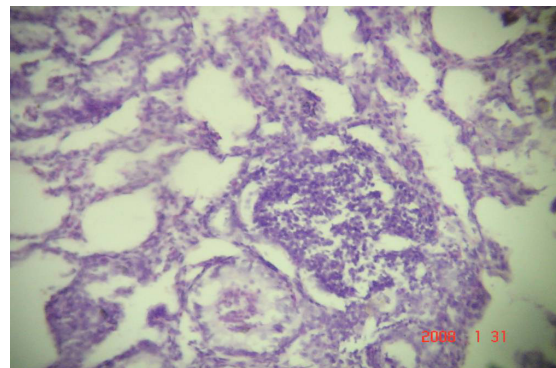


Рис. 2. Морфология ткани легких у животных I группы с четырехкратным инфицированием. Очаговая пневмония с абсцедированием. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

В биоптатах тканей почек обнаружены морфологические признаки «шоковой почки»: резкое нарушение кровообращения в виде полнокровия сосудов, в том числе клубочкового аппарата. В капиллярах клубочкового аппарата определяются сладжи, в сосудах стромы - сладжи и микротромбы, очаговые кровоизлияния. В мозговом слое почек отмечается полнокровие (рис. 3), в канальцах – очаговые некрозы, характерные для некротического нефроза, а в межуточной ткани – воспаление.

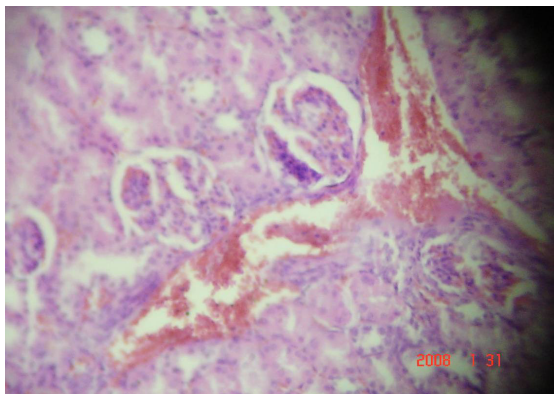


Рис. 3. Морфология ткани почек у животных I группы с четырехкратным инфицированием. Синдром «шоковых почек». Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

Таким образом, в течении инфекционно-воспалительного процесса у лабораторных животных I группы с выраженной бактериальной сенсибилизацией организма выявлена морфологическая картина бактериального шока, проявлявшегося резким нарушением органного кровообращения и синдромами «шокового легкого» и «шоковых почек». Данный факт свидетельствует о формировании отдаленных очагов генерализованного воспаления и развития полиорганной недостаточности.

Исследование биоптатов тканей из первичного очага инфекционно-воспалительного процесса и внутренних органов у животных II группы с трехкратным инфицированием, развитым в результате разлитого гнойного воспаления окологлазничных мягких тканей ЧЛЮ, позволили установить следующие характерные морфологические изменения: в биоптатах тканей печени у этой категории животных обнаруживается белковая дистрофия гепатоцитов, отек стромы, расширение пространства Диссе. Стенки сосудов портального тракта фрагментированы, местами разрушены, в просвете сосудов - стазы, полнокровие.

В легких определяется морфологическое проявление интерстициальной пневмонии с явлениями перибронхита, нарушения кровообращения в сосудах стромы.

В клубочках почек морфологически выявляются отек, пролиферация мезенхиальных клеток, очаговые некрозы петель капилляров сосудистого клубочка, разволокнение капсулы клубочков.

Таким образом, морфологические исследования биоптатов из очагов гнойного воспаления в ЧЛЮ и внутренних органов у экспериментальных животных II группы с трехкратным инфицированием позволили установить характерные воспалительные изменения стромы органов и выраженную сосудистую реакцию на фоне снижения функции Т-звена иммунного ответа.

Морфологические исследования биоптатов у животных III группы с двукратным инфицированием выявили умеренные изменения во внутренних органах, характеризующиеся неспецифическими общепатологическими процессами в виде дистрофии, очагового некроза и нарушения органного кровообращения.

В регионарных лимфатических узлах наблюдается отек капсулы. В паракортикальной зоне умеренное истощение лимфоцитов. Соотношение коркового и мозгового слоев не нарушены.

Морфология печени проявлялась умеренной белковой дистрофией, отеком в цитоплазме гепатоцитов с сохранением структурной организации (рис. 4). Местами отмечалось очаговое воспаление.

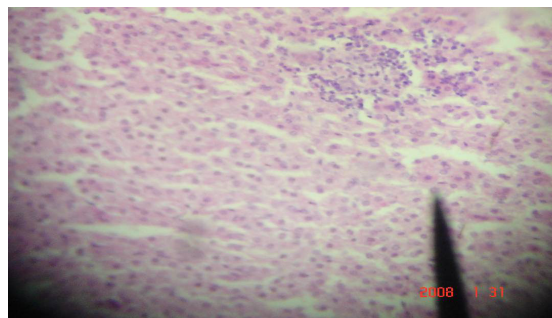


Рис. 4. Морфология ткани печени у животных III группы с двукратным инфицированием: умеренная белковая дистрофия с сохранением структурной организации гепатоцитов. Местами наблюдается очаговое воспаление. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

В клубочках почек определяется отек, просвет их расширен, вокруг клубочка – воспалительная инфильтрация, сосуды полнокровны. В строме клубочков – отек, канальцы расширены, клетки эпителия в состоянии белковой дистрофии (рис. 5).

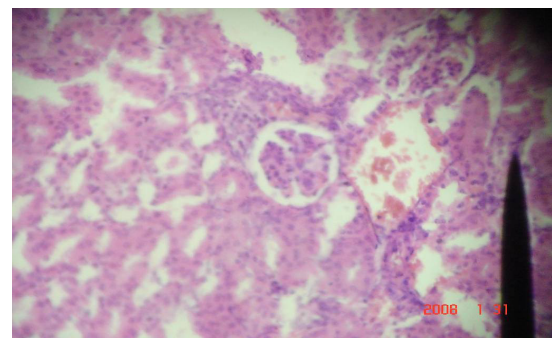


Рис. 5. Морфология ткани почек у животных III группы с двукратным инфицированием. Вокруг клубочка - воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

В паренхиме легких наблюдается очаговое воспаление, структура сохранена. Стенки альвеол неравномерно утолщены за счет очаговой инфильтрации, просвет альвеол свободен, межальвеолярные перегородки утолщены. Стенка сосуда утолщена, просвет ее сужен (рис. 6). В перибронхиальной и периваскулярной ткани отмечается небольшая инфильтрация.

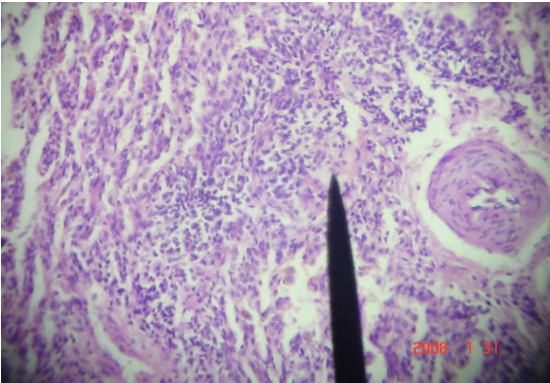


Рис. 6. Морфология ткани легких у животных III группы с двукратным инфицированием. В паренхиме легких - очаговое воспаление. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х200

Эпителий бронхов набухший, изредка в мелких бронхах наблюдается сращивание эпителия в просвет.

Морфологические исследования легких, печени и почек у лабораторных животных IV группы выявили полнокровие органов и появление лимфо-гистиоцитарных инфильтратов.

Интактные животные, составившие группу контроля (20 морских свинок), были забиты для морфологического исследования почек, печени, легких и селезенки с целью учета возможных вариантов и спонтанных изменений.

Макро- и микроскопические отклонения от нормы в исследуемых органах не обнаружены.

В печени строение органа не нарушено. Отмечается общее умеренное, равномерное полнокровие тканей. Структура желчных капилляров сохранена.

Бактериологическое исследование тканевого гомогената печени роста *St.aureus* не выявило.

При гистологическом исследовании почек строение органа не нарушено. В тканях - умеренное кровоизлияние. Кортикальный и мозговой слои четко различимы. Клубочки почек одинаковых размеров, не изменены. Просветы капсул клубочков свободные. Эпителий проксимального и дистального отделов нефрона без особенностей. Границы между клетками хорошо выражены, цитоплазма их окрашена равномерно, ядра клеток округлые, четко контурированы.

При культуральном исследовании тканевого гомогената почки роста *St.aureus* не обнаружено.

Ткань легких умеренного кровенаполнения. Структурных изменений не обнаружено. Воздушность сохранена на всем протяжении. Альвеолярные перегородки равномерной толщины, просвет их свободен.

Высев из тканевого гомогената легких на специфическую среду роста *St.aureus* не выявил.

В результате морфологических исследований легких, печени и почек у интактных животных спонтанных изменений не обнаружено.

Результаты проведенного исследования подтвердили, что повреждение тканевых элементов внутренних органов является неотъемлемым компонентом ответной реакции организма на бактериальные вмешательства.

Несомненно, «иммунологическому феномену» повреждения, обусловленного специфической бактериальной сенсибилизацией организма, следует отвести ведущее место и в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса в ЧЛО [4,6,13].

Как показали результаты проведенных морфологических исследований, интенсивность патофизиологических реакций «иммунологического феномена» повреждения зависит от степени выраженности бактериальной сенсибилизации организма экспериментальных животных. Установлено, что чем выше уровень бактериальной сенсибилизации, тем более выражен эффект острой инфекционной «агрессии». Исходя из вышеизложенного, состояние «патологической настроенности организма», по всей вероятности, определяет характер течения гнойно-воспалительного процесса, соответственно тяжесть и прогноз заболевания.

Таким образом, течение инфекционно-воспалительного процесса в ЧЛО на фоне бактериальной сенсибилизации носит гнойно-септический характер и морфологически проявляется резкими нарушениями органного кровообращения вплоть до развития синдромов «шокового легкого», нарастания печеночной и почечной недостаточности, способствуя тем самым формированию отдаленных очагов воспаления и развитию синдрома полиорганной недостаточности.

В заключении следует отметить, что:

1. Модель инфекционно-воспалительного процесса нижней челюсти и околочелюстных мягких тканей в условиях предварительной бактериальной сенсибилизации закономерно воспроизводит динамику патоморфологических изменений во всех внутренних органах.

2. В условиях сенсибилизации организма вследствие многократного контакта микроба с макроорганизмом изменяется динамика и морфологическая картина основного, типичного для данной болезни процесса в сторону гиперергии и развития осложнений.

3. Тканевая реакция на возбудитель инфекции в условиях нарастающей бактериальной сенсибилизации организма характеризуется своеобразием гистопатологических изменений и выражается развитием гнойно-септического воспаления с ДВС-синдромом. Развитие инфекционно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области по гиперергическому типу влечет за собой глубокие структурные поражения внутренних органов (легкие, печень и почки) с развитием обширных зон некроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Некоторые вопросы патогенеза воспаления в свете современных данных // Акуш. и гинек. – 1970. - №6. – С. 8-10.
2. Алексеева О.Г., Дуева Л.А. Аллергия к промышленным химическим соединениям. – М.: Медицина, 1978. – 270с.
3. Галанкин В.Н., Токмаков А.М. Проблемы воспаления с позиций теории и практики. – М., 1991. - 120с.
4. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. – Медицинская иммунология.-2012.
5. Дудка В.Т. Морфология иммунопатологических реакций при гнойно-септических процессах в клинике и эксперименте: автореф. ... канд. мед. наук.14.00.30. – М.: МГМСУ, 2000. – 21.
6. Донецкова А.Д., Никонова М.Ф., Шарова Н.И. Роль тимуса в процессе восстановления Т-лимфоцитов после воздействия различных повреждающих факторов. – Медицинская иммунология.-2015.
7. Серов В.В., Кактурский Л.В. Гиперчувствительность замедленного типа //Арх. пат. – 1973. - №6. – С. 3-19.
8. Струков А.И., Пауков В.С., Кауфман О.Д. Воспаление (общая патология человека). М.: Медицина; 1990: – С. 3-73.
9. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation //Respiratory medicine. – 2012. – Т. 106. – №. 1. – С. 9-14.
10. Dvorak A.M. Basophil and mast cell degranulation and recovery. – Springer Science & Business Media: 2013; Т. 4.
11. Eijssvoogel V. P. (ed.). Leukocyte membrane determinants regulating immune reactivity. – Elsevier: 2012.
12. Gawade L., Dadarkar S.S., Husain R., Gatne M. A detailed study of developmental immunotoxicity of imidacloprid in Wistar rats. Food and chemical toxicology 2013; 51:61-70.
13. Gendron R., Daniel G., Léo-François Maheu-Robert. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. Microbes and infection 2000; 2(8): 897-906.
14. Gupta S.S., Shetty D.C., Urs A.B., Nainani P. Role of inflammation in developmental odontogenic pathosis. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP 2016; 20(1): 164.
15. Lamont R.J., George N. Howard F. Jenkinson. Oral microbiology and immunology. No. Ed. 2. ASM Press: 2014.

SUMMARY

IMMUNOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF BACTERIAL SENSITIZATION IN THE EXPERIMENT

Taganiyazova A., Sultanova G., Kurmanalina M., Isaeva G., Ramankulova A.

West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan

This study investigates the morphological structure of lungs, liver and kidneys of the experimental animals. To reproduce the inflammation in maxilla-facial region under the periosteum of guinea pigs' mandible a suspension of *S.aureus* was inoculated. The infected site was exposed by a constant electric current of positive polarity of 5-10 μ A strength. Allergotests were used to determine the level of sensitization. Structural changes in the organs were determined by microscopic examination. The results of the study showed that as the contact with the

© GMN

antigen increased, the number of positive allergic tests also increased. Histologically, a generalized damage to the microstructure of the internal organs, depending on the degree of bacterial sensitization of the animals was observed.

Keywords: purulent-destructive inflammation, experiment, animals, sensitization of the organism, morphological structure of lungs, liver and kidneys.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Таганиязова А.А., Султанова Г.Д., Курманалина М.А., Исаева Г.К., Раманкулова А.Б.

Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

Исследована морфологическая структура легких, печени и почек экспериментальных животных. С целью воспроизведения гнойно-воспалительного процесса в челюстно-лицевой области под надкостницу нижней челюсти морских свинок вводили суспензию *S.aureus*. Очаг инфицирования подвергался воздействию постоянного электрического тока с положительной полярностью 5-10 μ А. Для определения уровня сенсibilизации применяли аллерготесты. Структурные изменения в органах определяли при помощи микроскопического исследования. Результаты исследования показали, что по мере увеличения контакта с антигеном повышается количество положительных аллерготестов. Гистологически выявлено, что генерализованное повреждение микроструктуры внутренних органов зависит от степени бактериальной сенсibilизации животных.

რეზიუმე

ბაქტერიული სენსიბილიზაციის იმუნომორფოლოგიური ასპექტები ექსპერიმენტში

ა. ტაგანიასოვა, გ. სულტანოვა, მ. კურმანალინა, გ. ისაევა, ა. რამანკულოვა

დასავლეთ ყაზახეთის მარატ ოსპანოვის სახ. სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, აქტობე, ყაზახეთის რესპუბლიკა

ნაშრომში შესწავლილია ექსპერიმენტული ცხოველების ფილტვების, ღვიძლის და თირკმლების მორფოლოგიური სტრუქტურა. ჩირქოვან-

ანთებითი პროცესის რეპროდუცირების მიზნით ზღვის გოჭების ყბა-სახის მიდამოში, ძვალსაზრდელას ქვეშ ხდებოდა *S. aureus*-ის სუსპენზიის შეყვანა. ინფექციის კერა იმყოფებოდა 5-10 μ A-ის დადებითი პოლარობის მუდმივი დენის ზემოქმედების ქვეშ. სენსიბილიზაციის ხარისხის განსაზღვრისათვის გამოიყენებული იყო ალერგოტესტები. სტრუქტურული ცვლილებები

ორგანოებში შეფასდა მიკროსკოპიული კვლევით. კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ანტიგენთან კონტაქტის ზრდის შესაბამისად მატულობს დადებითი ალერგოტესტების რაოდენობა. ჰისტოლოგიურად აღინიშნა შინაგანი ორგანოების მიკროსტრუქტურის გენერალიზებული დაზიანება, რაც დამოკიდებულია ცხოველთა ბაქტერიული სენსიბილიზაციის ხარისხზე.

NEW TEMPERATE ENTEROCOCCUS PHAGE vB_GEC_EFS_2 WITH POTENTIAL OF LYSOGENIC CONVERSION

¹Rigvava S., ¹Kusradze I., ¹Karumidze N., ^{1,2}Dvalidze T., ¹Katsitadze M.,
¹Barbakadze S., ¹Bolkvadze D., ¹Goderdzishvili M.

¹G.Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi;
²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Bacteriophages represent the widest group of viruses, like all viruses they are absolute parasites as they don't have machinery for generating energy and ribosomes for making proteins, they direct their own reproduction in an appropriate host. It's well-known that virulent phages are used as antibacterial agent because of their high level of specificity, host range and advantages over antibiotics. But the picture in the case of temperate phage is absolutely different, besides the fact that they are not used in phage therapy, they can worsen bacterial infection process. In particular, during life cycle their viral genome is able to integrate into the bacterial chromosome as a prophage [14]. Many lysogenic phages express gene products that have subtle effects on the phenotype of the host cell. This process is called lysogenic conversion. Lysogenic phages play an important role in adaptation of the pathogen, which in some cases leads to the spread of epidemic clones. Lysogeny often involves the integration of the temperate phage genome in the host chromosome, even if a number of prophages are found to replicate in cells and plasmids. The identification of determinants of the decision between lysis and lysogeny can illustrate the role of lysogenic conversion [3,16]. Lysogenic conversion is quite widespread, but all mechanisms of this phenomenon still are subject of study [6]. Enterococcus faecium phage vB_GEC_EFS_2 from Eliava Institute collection became the subject of interest as Analysis of genome has shown that it contains gene integrase that indicates its lysogenic nature. It was found that vB_GEC_EFS_2 phage one holin gene contains "Haemolysin XhIA" domain. XhIA is a cell-surface associated haemolysin which causes lysis of red blood cells in rabbits and horses. Hemolytic nature of XhIA first

was shown in *Xenorhabdus nematophilia* by Kimberly M., 2005. This protein represented virulent factor as well [16]. Extra scientific research about this functional domain does not exist. We found phages with XhIA holin in NGBI, HMMER databases, but nonetheless XhIA holin is not characterized in scientific papers. It is interesting to note that all this holins are from bacteria prophages. Phage containing XhIA holin has not been characterized in details yet. In 2015 are published article about the prophage of *Mannheimia haemolytica* which contains "hypothetical protein" with the domain of XhIA and the authors discuss the possibility of lysogenic conversion and only predict that high virulence of strain is XhIA-related [13] A2 (587A and 1127A. In database also have been found lysogenic phages (Sulfitobacter phage NYA-2014a, gene bank: NC_027299.1; *Glostridium* phage phi GTiGT19406C, gene bank: NG: NG_029006.1) with some proteins (not holin) containing XhIA domain, which does not exclude the possibility of lysogenic conversion. Existence of this functional domain in holin causes our great interest to the phage vB_GEC_EFS_2. In present study, we characterized temperate phage vB_GEC_EFS_2 and studied of XhIA domain-containing protein in the development of lysogenic conversion. In particular, isolation of XhIA Holin gene from the phage vB_GEC_EFS_2 and study its haemolytic activity in vitro.

Material and methods. *Bacterial strains, Bacteriophage, plasmids.* Phage vB_GEC_EFS_2 from G. Eliava Institute collection was isolated from river Mtkvari in 2007; Phage isolation, concentration and purification were carried out by standard methods [12]. It's host strain *Enterococcus faecium* 12 from the G. Eliava Institute collection was isolated from patients urine. Strain was grown

in Brain Heart Infusion (BHI) media at 37°C with aeration. For transformation, chemically competent *E. coli* TOP10 and *E. coli* BL21(DE3) cells (Invitrogen) were prepared for cloning and recombinant protein expression.

Isolation, Propagation and purification of the phage. Phage vB_GEC_Efs_2 was isolated from River Mtkvari. After overnight incubation of the sewage samples with microbial culture in Brain Heart Infusion Broth (BHIB) at 37°C, samples were centrifuged at 5000g for 30 min and filtrated and the supernatant was checked for phages by a standard spot test: overnight host strain diluted in BHIB 10⁸ cfu ml⁻¹ were streaked onto a Petri plate with 1.5% agar. After drying of the lines (15-20 min), 0.05 ml of each supernatant was spotted onto each line. Plates were incubated at 37°C for 18 h. After incubation, lysis zones on the bacterial lines shows the presence of phages [11]. Strain *Enterococcus faecium* 12 from Eliava institute collection was used as the propagation host of the phage vB_GEG_EFS_2. For propagation concentrate method was used: 1ml culture added diluted phage 0.1ml, the mixtures were added to 5 mL of molten semisolid medium with soft agar and poured onto solid medium and incubated at 37°C overnight. Plaque Purification of bacteriophage was repeated 15-20 times. Purified phage was amplified and titer in the filtrate was assessed by using the double-layer agar method [12]. The phage lysate was stored at 4°C and the phage preparations were stored at 4°C until further use.

Electron Microscopy. Phage morphology was studied by transmission electron microscopy; phages were centrifuged and washed with 0.1 mol/L ammonium acetate. 300-mesh copper grids were placed in 20 L of a high-titer phage lysate for 3 min, then rinsed with distilled water and dried. Negative staining was performed by placing grids in 1% uranyl acetate solution for 2 min. Electron micrographs were taken with a JEM 1400 transmission electron microscope (JEOL) at 100 kV [15].

One step growth curve and Phage attachment rate. One-step growth curve experiments were performed as previously described [5]. Briefly, 0.1 mL of phage (2×10⁸ pfu/mL) was added to 0.9 mL of mid-exponential-phase bacterial culture (5×10⁸ colony-forming units (cfu)/mL; multiplicity of infection = 0.4). This mixture was incubated at 37°C for 10 min to allow phage adsorption. After 10 min, the mixture was centrifuged at 6000g for 5 min, then the supernatant was discarded and the pellet was re-suspended in 10 mL of BHI broth. Subsequently, 0.1 mL samples were taken at 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, and 90 min, and titered using the agar overlay method. We determined the rates of bacteriophage attachment to host cells by measuring their disappearance over time from a solution containing bacterial hosts; modified from Stent's procedure [5]. We combined phage and bacterial cultures such that the multiplicity of infection was 0.1. Culture tubes were then placed in a water bath at 37°C. After 0, 5, 10, and 12 min, 0.1 mL samples were taken and transferred into tubes with 9.9 mL of BHI broth supplemented with 0.4 mL of chloroform. The mixture in the tubes was

actively shaken then placed on an ice bath for 10 min. Subsequently, each sample was diluted 100-fold, and 0.1 mL was plated on lawns of the respective host bacteria. Following 18-24 h of incubation at 37°C, the titer of unattached phages was determined by counting plaques on the bacterial lawn. Serial dilution of phages without chloroform treatment was used as a control [15].

DNA extraction, Sequencing. Data analysis. Phage DNA was isolated using viral DNA extraction Invitrogen PureLink Viral RNA/DNA Mini Kit according manufacturers recommendation. Phage genome sequence was performed by a single-molecule real-time sequencing method, which is considered a third generation sequencing method. Sequencing assemble was done with the Newbler 2.3 program.

The following programs were used to identify Open Reading Frames (ORFs): Artemis [1]; Genemark [8]; Glimmer [9]. Promoter and terminator areas were studied by ARNOLD and BPROM, BDGP programs. The initial annotation of open reading frames was carried out by blastp and PSIBlast. The Artemis program was used to create a genome map, Artemis Act for comparison of genomes.

Primer designing. For primer design internet-based bioinformatics programs were used, such are Primer-BLAST, Primer3Plus. F-primer was made by default, from the gene start codon. In case of R primer, the C-terminal 6x his Tag section was added to the bottom. Consequently, R-primer came out in such a sequence: TCAATGATGATGATGATGATG.

PEG DNA precipitation. The 15µL PCR product was transferred to 1.5ml eppendorf tubes added same amount PEG 8000/2.5 M NaCl and mixed by pipetting up & down very well. Then the PCR + PEG mixture was incubated at 37°C for 15 min. Centrifuged at 14000rpm for 8 min and using a P200 pipette supernatant was pull off carefully and discarded. 100 µL of cold 80% EtOH was added to the tube and centrifuged at 14000rpm for 3min. The EtOH was dry off in incubator for 15-20 min with low heat. PCR product was dissolved in 10 µL dH₂O.

Cloning, protein expression and purification. Polymerase chain reaction was used to obtain gene of interest. Stimulation of Protein expression were carried out in a special competent cells-BL21 (DE3) pLysS, this method involves the preparation of culture, growth, induction and lysis steps. First we used primary transformation, which involves following procedures: Obtaining PCR product → Transformation → TOPO cloning reaction → testing transfers on ampicillin media → testing transfers by PCR and Sequencing → isolation of plasmids from transfer. For chemical transformation from TOPO clones mix 2-6 µl were transferred to competent cells which were followed by incubation on ice for 30min, heat shock samples on 42°C for 30sec and immediately were transferred to ice. 250 µl S.O.C media was added and incubated with shaking at 37°C, after samples were transferred to 100µg/ml ampicillin/ 34µg/ml chloramphenicol

LB agar plates and incubated overnight at 37° C [2]. Next day colonies- expected transformants grown on ampicillin/chloramphenicol agar plates were tested by specific primers. From positive transformants plasmids were isolated with Purelink Quick Plasmid Miniprep kit according manufacturer's manual. The recombinant protein was induced to be expressed in E. coli BL21(DE3)plysS with 1 mM IPTG for the final concentration at 37°C for 3 h and the induction was stopped by centrifugation for 20min at 5000x g. pellets were stored at -80° C[14].

Sonication and His-Trap protein purification. After induction, for the initial process of breaking down the cells lysis buffer (20mM NaHPO₄ H₂O/0.5M NaCl, pH=7.4) was used. 6ml of lysis buffer was added to the pellet and was followed by sonication. Sonication of the sample was done for 8 cycles with 60% amplitude, each cycle consisting of 10 sec of pulse and 30 sec of rest. After samples were centrifuged at 5000 rpm for 30min at -4° C. Supernatant then was filtered and HisTrap™ HP columns were used to purify histidine-tagged protein according to manufacturer's recommendations.

SDS-PAGE. Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) was used for visualization and determination of denatured proteins subunits. Proteins were denatured at 100°C for 10 min with sample buffer before were used in SDS-PAGE, 10% resolving

and 3% stacking gels were used. Separated proteins were fixed by immersing the gels in a 10% (v/v) trichloroacetic acid solution for 1 h and stained overnight in Coomassie blue. Prestained protein marker (SeeBlue Plus2; novex by Life technologies) was used to indicate the molecular weight of desired protein.

Protein activity characterization in vitro. To determine haemolytic activity materials were prepared as follows: 100uL ml investigational substance were added to 1 ml of blood and count with the automatic counting device HumaCount30ts, blood with any addition were used as a control for each experimental samples. In parallel, RBC was counted under light microscope.

Results and their discussion. *Morphological properties of phage vB_GEC-EfS_2.* Bacteriophage was isolated from sewage water of river Mtkvari using enrichment culture. On the agar plate phage forms small size colonies (Fig. 1a). Electron microscopy revealed that bacteriophage vB_GEC-EfS_2 belongs to the Syphoviridae family. This phage had a 60 nm diameter icosahedral head and a 180 nm noncontractile tail (Fig. 1b).

Life history parameters. We performed one-step growth assays to determine the length of the latent period and the burst size of each phage strain. Phage vB_GEC-EfS_2 had a 73 (±5) min latent period and a burst size of 122 (±25) progeny per infected host cell. The time for attachment of 90% of host was approximately 10 min (Fig.2a, 2b).

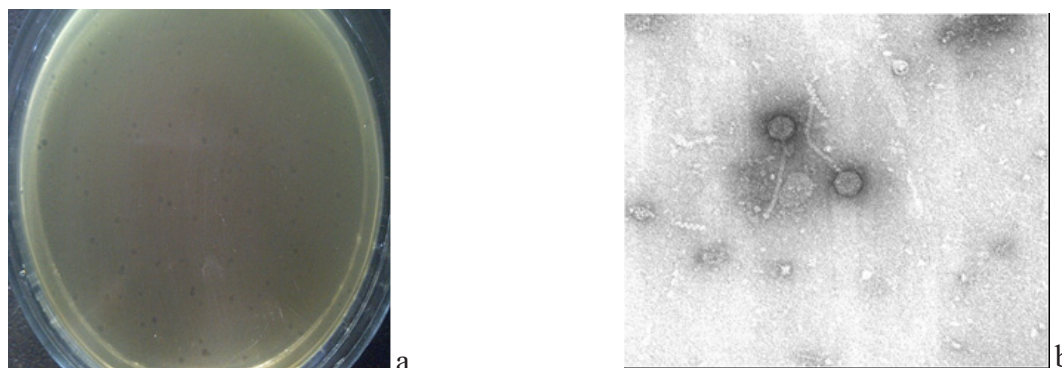


Fig. 1a. Phage vB_GEC_EfS_2 plaques on 1,5% BHI agar. Fig. 1b. Transmission electron micrographs of phages vB_GEC_EfS_2 stained with 1% uranyl acetate and observed at 100 kV. Magnification is 250 000×. Bars = 100 nm

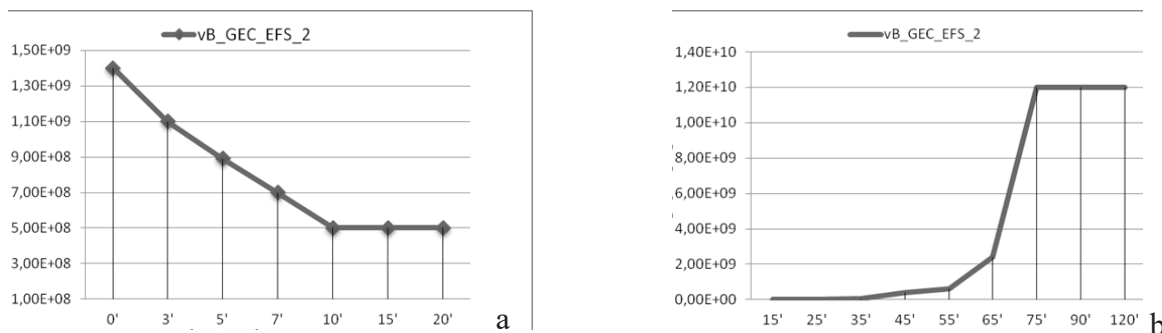


Fig. 2a. Phage vB_GEC-EfS_2 attachment rate 90% in 10min.
2b. Latent period 73min and burst size 122 progeny per infected host cell

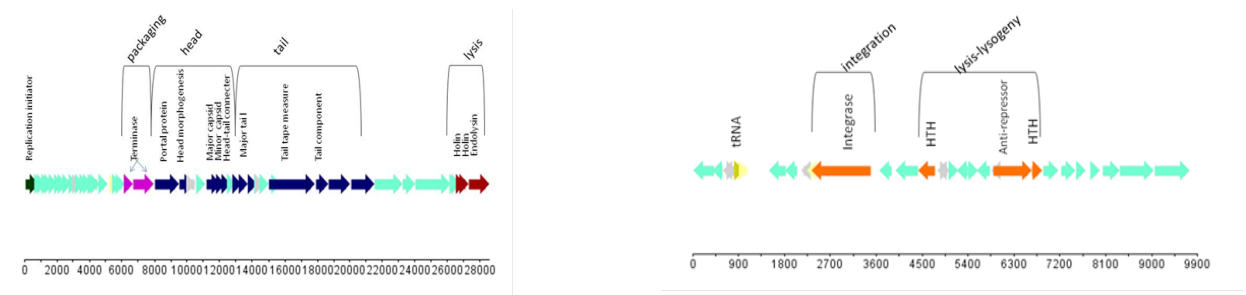


Fig.3. Genetic map of contig 1 and 2

Sequencing and Data analysis. Whole genome of phage vB_GEC-EfS_2 was sequenced and analyzed. Total length of phage vB_GEC_EFS_2 is 38508bp, The genome encodes 65 open reading frames(ORFs), among them - 3 lysis genes , 13 structural proteins, 1 DNA replication associated, 1 integration , 3 lysis-lysogenic cycle regulation, 43 hypothetical proteins (Fig. 3).

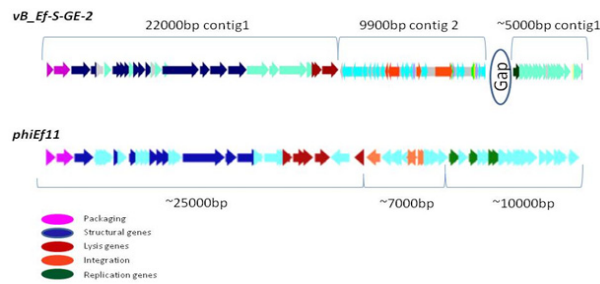


Fig. 4. vB_GEC_EFS_2 and phiEf11 genome resemblance

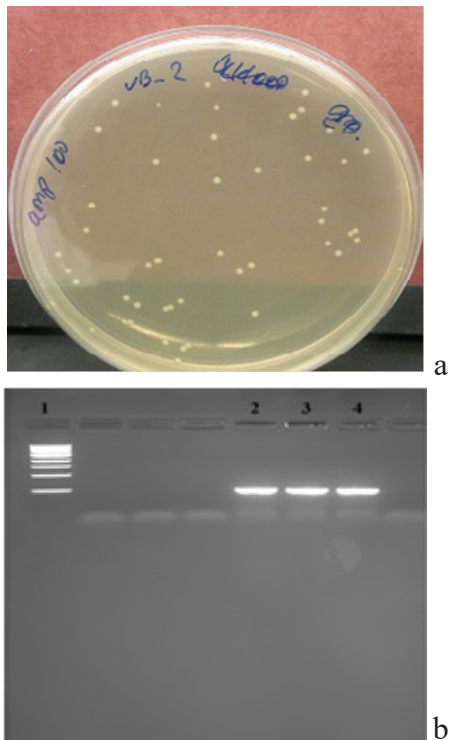


Fig. 5a. White colonies on ampicillin plate - Transformants for Enterococcus phage vB_GEC_EfS_2; 5b-Confirmation of construct-positive transformants (1-kb ladder; 2,3,4-positive transformants)

Phage vB_GEC_EFS_2 is an obligate lysogenic phage (contains 1 gene for integration) and proteins shares homologies with E. faecalis specific phage qEf11, however unlike phage qEf11, vB_GEC_EFS_2 contains holin with haemolysin domain- Xh1A (Fig. 4).

Cloning and expression of holin in BL21(DE3) pLysS. 6xHis-tagged recombinant protein was cloned in pEXP5-CT/TOPO vector and the recombinant plasmid was transformed into TOP10 Chemically Competent E. coli cells. Detection of transformants were carry out on ampicillin agar plates, transformants were analyzed with specific primers T7 forward primer and T7 term reverse primer, PCR was performed with following pairs: T7F/R-long(his) and F-start/T7-reverse primer. Presence of 300 bp band on gel (Fig 5a and 5b) confirmed positive transformation.

The correct clones were selected; plasmid DNAs were isolated and sequenced verified using the T7 universal primers. Sequence alignment showed that phage Enterococcus vB_GEC-EfS_2 holin gene is matching with its original gene sequence (Fig. 6).

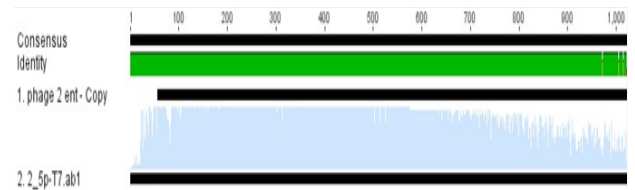


Fig. 6. Enterococcus phage vB_GEC-EfS_2 alignment

Recombinant construct was successfully transformed and expressed in E.coli BL21(DE3) pLysS strain. Induction of exponentially growing cells (OD600nm = 0.6) was performed with 0.1 M isopropyl-beta-D-thiogalactopyranoside (IPTG) to get the final concentration of 0.5 and 1mM. After induction sonication was carried out; expression of gene was stopped by centrifugation and purified with HisTrap HP protein purification columns and has been confirmed on SDS PAGE. The estimated molecular weight of purified protein with 6xhis tag on SDS-PAGE was approximately 15kDa.

Hemolytic activity of holin gene. The study of hemolytic activity of phage vB_GEC_EFS_2 was determined by CBC analysis and detection of number of erythrocytes by Humacount30. The test was conducted 20 times, with different time intervals and amount of investigational protein and phage lysate in parallel. For final measurement we used following combination: 1ml blood with 200 µl investiga-

tional protein and samples were checked immediately and after 0,5h by Humacount30. We estimated that the amount of erythrocytes decreases by 10% in both cases compared to control - a normal blood without any addition.

Temperate phages are basically bacteriophages which can choose between a lytic and lysogenic pathway of development. Infection by a temperate phage can lead to death of the bacterial cell, but sometimes these phages integrate into the bacterial chromosome, offering the potential for a more long-lasting relationship to be established. The lytic pathway is similar to this of virulent phages. In the lysogenic pathway virus remains dormant until induction. Temperate bacteriophages start their life cycle when they adsorb to permissive host [10], but sometimes these phages integrate into the bacterial chromosome, offering the potential for a more long-lasting relationship to be established. Here we define three major ecological and evolutionary benefits of temperate phage for bacteria: as agents of horizontal gene transfer (HGT). After injecting their genome into the host cell, they produce a set of early proteins and a few copies of their genome. On this stage a decision “lysis versus lysogeny” is made. Usually in poor growth conditions of the host cell, a phage chooses lysogenic pathway, because the number of progeny it can produce in such cell is usually low. Alternatively, lysogenic growth results in integration of the phage DNA into the host chromosome or stable replication as a plasmid. Most of the gene products of the lysogenic phage remain dormant until it is induced to enter the lytic cycle. However, many lysogenic phages express gene products that have subtle effects on the phenotype of the host cell. This process is called lysogenic conversion.

We isolated and characterized Biological and genetic properties of new temperate Enterococcus phage vB_GEC_EFS_2. In general, unlike other temperate phages phage vB_GEC_EFS_2 has high reproductive rate and in spite of its similarity to enterococcus phage qEfl1 sequence analysis revealed that phage vB_GEC_EFS_2 contains holin with haemolysin domain- XhIA. We found phages with XhIA holin in NGBI, HMMER databases, but nonetheless XhIA holin is not characterized in scientific papers. In case of vB_GEC_EFS_2 phage lysogenic conversion will not be revealed, because the holin gene expresses only in case of lytic life cycle. While lysogenic life cycle the holin gene is blocked, correspondingly in case of integration with the host strain this phage cannot be reason of hemolytic activity of the strain and on the contrary, synthesized holin gene by phage vB_GEC_EFS_2 lytic cycle represent the potential source of hemolysis. We isolated pure holin by his-tag purification system and detected its hemolysis activity in vitro. In Parallel we used phage vB_GEC_EFS_2 lysate to determine the haemolytic activity; we had the different percentage of RBC decrease in blood test with lysate and pure protein. Erythrocyte decrease was almost same in samples with phage lysate and pure protein. Because we had low decrease of erythrocytes in samples with lysis buffer we hypothesized that lysis buffer which was used for protein purification by its composition can be the reason of RBC destruction. Despite this we

can assume that we expressed pure holin gene from phage vB_GEC_EFS_2 which revealed low hemolytic activity and we studied the mechanism of it which was just predicted and hypnotized previously by different authors. Also the special primers which were designed during this research were used for other enterococcus phages as a marker for XhIA domain detection and they can be used in future for characterization newly isolated phages.

Acknowledgement. This work was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) [N 217874 The role of XhIA domain containing protein in the development of lysogenic conversion].

We are grateful to Professor Hiroshi Mamitsuka (Bioinformatic Center, Institute for Chemical Research, Kyoto University, Kyoto, Japan) for providing help in phage genome annotation.

REFERENCES

1. Artemis. <http://www.sanger.ac.uk/resources/software/artemis>
2. Briers Y. et al. Engineered Endolysin Based Artilysins To Combat Multidrug Resistant GramNegative pathogens. MBio 2014; 5(4):1–10.
3. Bondy-Denomy J., Davidson A.R. When a virus is not a parasite: The beneficial effects of prophages on bacterial fitness. J. Microbiol. 2014; 52(3): 235–242.
4. Cowles K.N., Goodrich-Blair H. Expression and activity of a *Xenorhabdus nematophila* haemolysin required for full virulence towards *Manduca sexta* insects. Cell. Microbiol. 2005;209-219.
5. Dennehy J.J., Turner P.E. Reduced fecundity is the cost of cheating in RNA virus phi6. Proc. Biol. Sci. 2004; 271: 2275-2282.
6. Ellis E.L. THE GROWTH OF BACTERIOPHAGE (From the William G. Kerckhoff Laboratories of the Biological Sciences, California Institute of Technology, Pasadena. Accepted for publication, September 7, 1938. Certain large protein molecules (viruses) possess. 365–384.
7. Fortier L.C., Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. Virulence 2013; 354-365.
8. Genemark. http://exon.gatech.edu/gmhm2_prok.cgi
9. Glimmer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
10. Harrison E., Brockhurst M.A. Ecological and Evolutionary Benefits of Temperate Phage: What Does or Doesn't Kill You Makes You Stronger. BioEssays. 2017; 39:1-6.
11. Karumidze N., Kusradze I., Rigvava S., Goderdzishvili M., Rajakumar K., Alavidze Z. Isolation and characterisation of lytic bacteriophages of *klebsiella pneumoniae* and *klebsiella oxytoca*. Curr. Microbiol. 2013;3: 251-258.
12. Kutter E., Sulakvelidze A. Bacteriophages: biology and applications. 2004.
13. Niu Y.D. et al. Comparative analysis of multiple inducible phages from *Mannheimia haemolytica*. BMC Microbiol. 2015; 15: 175.
14. Oliveira H. et al. Structural and enzymatic characterization of ABgp46, a novel phage endolysin with broad anti-gram-negative bacterial activity. Front. Microbiol. 2016; vol. 7: 1–9.
15. Rigvava S., Tchgonia I., Jgenti D., Dvalidze T., Carpino J., Goderdzishvili M. Comparative analysis of the biological and physical properties of *Enterococcus faecalis* bacteriophage vB_EfaS_GEC-EfS_3 and *Streptococcus mitis* bacteriophage vB_SmM_GEC-SmitisM_2. Can. J. Microbiol. 2013; 59: 18-21.
16. Touchon M., Moura J.A. de Sousa, Rocha E.P. Embracing the enemy: The diversification of microbial gene repertoires by phage-mediated horizontal gene transfer. Current Opinion in Microbiology 2017; 38: 66-73.

SUMMARY

NEW TEMPERATE ENTEROCOCCUS PHAGE VB_GEC_EFS_2 WITH POTENTIAL OF LYSOGENIC CONVERSION

¹Rigvava S., ¹Kusradze I., ¹Karumidze N.,
^{1,2}Dvalidze T., ¹Katsitadze M., ¹Barbakadze S.,
¹Bolkvadze D., ¹Goderdzishvili M.

¹G.Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology, Tbilisi; ²Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Bacteriophages represent the widest group of viruses, from which only virulent phages are used as antibacterial agent. But the picture in the case of temperate phage is absolutely different; many lysogenic phages express gene products that have subtle effects on the phenotype of the host cell. This process is called lysogenic conversion. In present study we characterized new temperate Enterococcus faecium phage vB_GEC_EFS_2, which was isolated from river Mtkvari. The phage is a member of Siphoviridae family. Whole genome of phage vB_GEC-EfS_2 was sequenced and analyzed. Total length of the genome of phage vB_GEC_EFS_2 is 38 508bp, The assembly contains 65 ORFs, among them - 3 lysis genes, genes coded 13 structural proteins, 1 DNA replication-associated gene, 1 gene coded integration, 3 - lysis-lysogenic cycle regulation, 43 hypothetical proteins. One holin gene contained "Haemolysin XhIA" domain which is surface associated haemolysin. We isolated and purified holin gene and determine its haemolytic activity alongside with vB_GEC_EfS_2 phage lysate. We clarified the XhIA domain function and role in protein's haemolytic nature and described another kind of lysogenic conversion.

Keywords: Bacteriophage, Lysogenic conversion, XhIA-doman.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ УМЕРЕННЫЙ ЭНТЕРОКОККОВЫЙ БАКТЕРИОФАГ VB_GEC_EFS_2 С ПОТЕНЦИАЛОМ ЛИЗОГЕННОЙ КОНВЕРСИИ

¹Ригвава С.Г., ¹Кусрадзе И.Г., ¹Карумидзе Н.И.,
^{1,2}Двалидзе Т.А., ¹Кацитадзе М.П., ¹Барбакадзе С.О.,
¹Болквадзе Д.В., ¹Годердзишвили М.Г.

¹Институт бактериофагии, микробиологии и вирусологии им. Г. Елиава, Тбилиси; ²Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, Грузия

Бактериофаги представляют самую большую группу вирусов. Из них, как антибактериальное лечебно-профилактическое средство, используются только вирулентные фаги. В отличии от них, уме-

ренные фаги не пригодны для фаготерапии. Они, наоборот, могут осложнить течение бактериальной инфекции. В частности, в процессе жизненного цикла возможна интеграция ДНК фага в геном бактерии в виде профага. В результате происходит изменение свойств бактериальной клетки ввиду экспрессии генов профага. Это явление известно как лизогенная конверсия. В ходе исследований охарактеризован умеренный фаг энтерококка vB_GEC_EFS_2, который выделен из сточных вод реки Кура. Он является представителем семейства сифовириде. После проведения полного секвенса ДНК фага и анализа данных установлено, что длина генома 38508bp. Он включает в себя 65 открытых рамок считывания, из них 3 гена лизиса, 13 структурных генов, 1 ген репликации, 1 обуславливает лизогению (интеграз), 3 гена регулируют литический цикл, а остальные 43 гена кодируют белки под названием гипотетические протеины, функции которых до конца не изучены. В геноме фага vB_GEC_EFS_2 находится эндолизин и 2 гена холина. При изучении функционально активных доменов в каждом гене оказалось, что Efph2_con1_42 включает в себя „Haemolysin XhIA” участок, который является связанным с поверхностью гемолизина. Выделен и очищен ген холина, изучена его гемолитическая активность. В исследовании определена функция XhIA домена, гемолитический характер белка и описана лизогенная конверсия другого типа.

რეზიუმე

ლიზოგენური კონვერსიის პოტენციალის მქონე ახალი ენტეროკოკის ზომიერი ფაგი vB_GEC_EFS_2

¹ს. რიგვავა, ¹ი. კუსრაძე, ¹ნ. ქარუმიძე,
^{1,2}თ. დვალიძე, ¹მ. კაციტაძე, ¹ს. ბარბაქაძე,
¹დ. ბოლქვაძე, ¹მ. გოდერძიშვილი

¹გ. ელიავას სახ. ბაქტერიოფაგიის, მიკრობიოლოგიისა და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი;
²ი. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, საქართველო

ბაქტერიოფაგები ვირუსთა ყველაზე ფართო ჯგუფს წარმოადგენენ, რომელთაგან როგორც ანტიბაქტერიული სამკურნალო-პროფილაქტიკური საშუალება მხოლოდ ვირულენტური ფაგები გამოიყენება. სრულიად სხვა სურათია ზომიერი ფაგების შემთხვევაში. გარდა იმისა, რომ ისინი არ გამოდგებიან ფაგოთერაპიაში, შესაძლებელია მათ, პირიქით, გაართულონ ბაქტერიული ინფექციის მიმდინარეობა. კერძოდ, სასიცოცხლო ციკლის დროს შესაძლებელია ფაგის დნმ-ის ინტეგრირება ბაქტერიის გენომში პროფაგის სახით. შედეგად ხდება პროფაგის გარკვეული გენების ექსპრესია, რაც ბაქტერიულ

უჯრედს გარკვეულ თვისებებს სძენს. ეს მოვლენა ლიზოგენური კონვერსიის სახელით არის ცნობილი. კვლევაში დახასიათებულია ენტეროკოკის ზომიერი ფაგი vB_GEC_EFS_2, რომელიც გამოყოფილია მდინარე მტკვრის ჩამდინარე წყლიდან. ეს ფაგი არის Siphoviridae-ს ოჯახის წარმომადგენელი. ფაგის დნმ-ის სრული სექვენსის და მასალის ანალიზის შედეგად დადგინდა, რომ ფაგი vB_GEC_EFS_2-ის გენომის სიგრძე შეადგენს 38508 ნპ, ის შეიცავს 65 ღია წაკითხვის ჩარჩოს, აქედან 3 ლიზისის გენია, 13 წარმომადგენს სტრუქტურულ გენს, 1 რეპლიკაციის გენს, 1 გენი განსაზღვრავს ლიზოგენიას (ინტეგრეზა), 3 გენი არეგულირებს ლიზისურ ციკლს, დანარჩენი 43

გენი კი აკოდირებს ცილებს, რომელთა ფუნქცია ბოლომდე არ არის შესწავლილი და რომლებიც მოიხსენებიან როგორც სავარაუდო პროტეინები. ფაგი vB_GEC_EFS_2-ის გენომი შეიცავს 1 ენდოლიზინს და ჰოლინის 2 გენს. თითოეულ გენში ფუნქციურად აქტიური დომენების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ EfpH2_con1_42 შეიცავს „Haemolysin XhIA” უბანს, რომელიც წარმოადგენს უჯრედის ზედაპირთან ასოცირებულ ჰემოლიზინს. კვლევის მსვლელობაში გამოყოფილი და გასუფთავებულია ჰოლინის გენი, შესწავლილია მისი ჰემოლიზური აქტივობა; განსაზღვრულია XhIA დომენის ფუნქცია, ცილის ჰემოლიზური ხასიათი და აღწერილია ლიზოგენური კონვერსიის ახალი ტიპი.

АЛКАЛОИДЫ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ACONITUM ORIENTALE MILL. И ACONITUM NASUTUM FISCH. EX REICHEMB. ФЛОРЫ ГРУЗИИ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Кинцурашвили Л.Г., Мшвилдадзе В.Д., Суладзе Т.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет,
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Растения рода *Aconitum* относятся к семейству Helleboraceae. На территории Грузии произрастают виды *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichenb. [16]. Виды рода *Aconitum* являются богатым источником дитерпеновых алкалоидов, которые характеризуются широким спектром фармакологической активности - антиаритмическим, неиротоксическим, стимулирующим ЦНС, а по данным литературы в народной и традиционной медицине настойки и мази этих видов растений обладают противоопухолевой активностью [6,11,13-15,17].

Целью исследования явилось изучение подземных органов *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichenb. на содержание биологически активных дитерпеновых алкалоидов.

Материал и методы. Объектами исследования были подземные органы *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichenb. (сем. Helleboraceae), собранные в Цихиджвари в фазе плодоношения в 2015 г.

Получение суммы алкалоидов из подземных органов Aconitum orientale Mill. и Aconitum nasutum Fisch. ex Reichenb.

Воздушно-сухие измельченные подземные части растения (0,5 кг) подщелачивали 5% раствором соды и алкалоиды экстрагировали хлороформом. Хлороформные извлечения сгущали до 1/5 первоначального объема и алкалоиды извлекали 5% водным раствором серной кислоты. Кислый экстракт промывали эфиром,

затем при охлаждении подщелачивали карбонатом натрия до pH 8 и алкалоиды экстрагировали хлороформом. После обезвоживания безводным сульфатом натрия и сгущения под вакуумом, получали 5,5 г третичной суммы дитерпеновых алкалоидов из аконита восточного и 5,0 г из аконита носатого.

Полученные суммы алкалоидов фракционировали по силе основности со степенями pH 10,0-2,0.

Качественный анализ состава алкалоидов и идентификацию проводили при хроматографировании в тонком слое на пластинках silicagel₂₅₄ Merck в системах: I- хлороформ-метанол (6:1), II- хлороформ-метанол (4:1), III- хлороформ-бензол-этанол 95%-аммиак 25% (40:40:10:0,2), в сравнении с достоверными образцами аконитина, метилликаонитина, лаппако-нитина, аконозина, талатизамина, изоталатизидина, атизина, караколина, каммаколина, делькозина, гига-тонина, ранаконитина, ликоктонина [4]. Детектор - реактив Драгендорфа [10].

Aconitum orientale Mill.: при полибуферном разделении суммы алкалоидов выделили I, II и IV основания. Фракции с pH 5-6 делили на колонке силикагеля (100/400), элюируя хлороформом, смесью хлороформ-метанола (99:1; 98:2; 95:5; 90:10; 80:20), при сгущении которых выделили основание III.

Маточники объединили и хроматографировали на колонке с окисью алюминия (100/160, активность II), элюируя бензолом, смесью бензол-метанола (100:1; 50:1; 25:1; 10:1; 5:1; 1:1). При элюировании бензол-ме-

танолом (100:1), выделили основание V, а при элюировании бензол-метанолом (50:1) получили основание VI. *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reicheb. Основания I, II и IV выделили аналогичным способом колоночного разделения *Aconitum orientale* Mill. Фракции с pH 5-6 делили на колонке силикагеля (100/400), элюируя хлороформом, смесью хлороформ-метанола (99:1; 98:2; 95:5; 90:10; 80:20) и выделили кристаллическое основание III.

Фракции 8 и 9 хроматографировали на колонке с окисью алюминия (100/160, активность II), элюируя бензолом, смесью бензол-метанола: (100:1; 50:1; 25:1; 10:1; 5:1; 1:1). При элюировании смесью бензол-метанол (50:1, 25:1) выделили основание V, а при элюировании смесью бензол-метанол (50:1) получили основание VI.

Полученные суммы алкалоидов из подземных органов *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reicheb. изучены на цитотоксичную активность на клеточных культурах карциномы легкого (A-549), аденокарциномы толстой кишки (DLD-1) и нормальных фибробластов человека (WS-1) методом восстановления резазурина. В качестве стандарта использован этопозид [12]. Цитотоксичная активность выражена как концентрация алкалоидов, препятствующая росту клеток на 50% (IC50). Исследование проведено в лаборатории LASEVE, в отделении фундаментальных наук Университета г. Шикутими (Квебек, Канада).

Результаты и их обсуждение. *Aconitum orientale* Mill.:

Основание I – $C_{32}H_{44}N_2O_9$, т. пл. 131-134°C (ацетон), $[\alpha]_D^{20} +33^\circ$ (хлф).

Подвижность I на тонкослойной хроматографии, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы I со свидетелем ранаконитина позволило I отождествить с ранаконитином [1].

Основание II – $C_{34}H_{47}NO_{11}$, т.пл.202-205°C(метанол), $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$ (хлф).

Подвижность II на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы II со свидетелем аконитина подтвердили идентичность II с алкалоидом аконитином [8].

Основание III – $C_{22}H_{35}NO_4$, т. пл. 183-184°C (ацетон). $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (метанол).

Подвижность III на ТСХ, отсутствию депрессии в точке плавления смешанной пробы III со свидетелем караколином позволило идентифицировать основание III с алкалоидом караколином [7].

Основание IV – $C_{24}H_{39}NO_7$, т. пл. 168-169 °C (разл. EtOH). $[\alpha]_D^{20} +49^\circ$ (этанол). Подвижность IV на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы IV с гигаكتонином подтвердило идентичность IV с алкалоидом гигактонином [12].

Основание V – $C_{32}H_{44}N_2O_8$, т. пл. 216-217°C(метанол), $[\alpha]_D^{20} +27^\circ$ (этанол). Совокупность полученных данных, подвижность на ТСХ,

отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы V со свидетелем лапаконитином подтвердили идентичность V с алкалоидом лапаконитином [6,18].

Основание VI – $C_{25}H_{41}NO_7$, т. пл. 136-140°C (этанол), $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$ (абс. спирт).

Подвижность VI на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы VI со свидетелем ликоктонина подтвердили идентичность VI с алкалоидом ликоктонином [5].

Aconitum nasutum Fisch. ex Reicheb.:

Основание I – $C_{24}H_{39}NO_5$, т. пл. 140-145°C (ацетон), $[\alpha]_D^{20} +33^\circ$ (хлф).

Подвижность I на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы I со свидетелем талитизамина позволило I отождествить с талитизамином [3].

Основание II – $C_{34}H_{47}NO_{11}$, т.пл.202-205°C(метанол), $[\alpha]_D^{20} +19^\circ$ (хлф).

Подвижность II на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы II со свидетелем аконитина подтвердили идентичность II с алкалоидом аконитином [8].

Основание III – $C_{22}H_{35}NO_4$, т. пл. 183-184°C (ацетон). $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (метанол).

Подвижность III на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы III со свидетелем караколином позволило идентифицировать основание III с алкалоидом караколином [7].

Основание IV – $C_{22}H_{35}NO_4$, т.пл.148°C (гексан). $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$ (метанол).

Подвижность IV на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы IV с аконитином подтвердило идентичность IV с алкалоидом аконитином [2].

Основание V – $C_{32}H_{44}N_2O_8$, т. пл. 216-217°C(метанол), $[\alpha]_D^{20} +27^\circ$ (этанол).

Совокупность полученных данных, подвижность на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы V со свидетелем лапаконитином подтвердили идентичность V с алкалоидом лапаконитином [6,18].

Основание VI – $C_{23}H_{37}NO_5$, т. пл. 135-137°C(этанол), $[\alpha]_D^{20} -4.48^\circ$ (метанол).

Подвижность VI на ТСХ, отсутствие депрессии в точке плавления смешанной пробы VI со свидетелем каммаконином подтвердили идентичность VI с алкалоидом каммаконином [4,9].

Таким образом, установлено, что в обоих видах *Aconitum* флоры Грузии присутствуют алкалоиды: аконитин, лапаконитин, караколин. Спектры алкалоидов видов *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reicheb. отличаются по составу: в *Aconitum orientale* Mill. присутствуют основания: ранаконитин, гигактонин, ликоктонин, а в *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reicheb. – талитизамин, каммакониин, аконосин.

Результаты исследования *in vitro*, цитотоксичной активности против A-549 (карцинома легких) и DLD-1 (аденокарцинома кишечника) приведены в таблице.

Таблица. Цитотоксическая активность суммы алкалоидов подземных органов
Aconitum orientale Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. exReichemb in vitro

Растение	Вегетативный орган	Суммарная субстанция (Σ) и идентифицированные алкалоиды	Линии клеток и методы					
			Resazurine			Hoechst		
			A-549 µg/ml	DLD-1 µg/ml	WS-1 µg/ml	A-549 µg/ml	DLD-1 µg/ml	WS-1 µg/ml
<i>Aconitum orientale</i> Mill.	Подземные органы	Σ субстанция: лаппаконитин аконитин раннаконитин караколин гигактонин ликоктонин	93±4	124 ±43	>200	44±5	66±6	>200
<i>Aconitum nasutum</i> Fisch. ex Reichenb.	Подземные органы	Σ субстанция: аконитин лаппаконитин аконосин караколин каммаконин талатизамин	>200	66±20	>200	>200	29±4	>200
Этопозид			2,3±0,2 µM	2,8±0,4 µM	19±3,0 µM	0,45±0,2 µM	0,6±0,2 µM	19±7 µM

Таким образом, суммарные субстанции алкалоидов из подземных органов видов *Aconitum*, произрастающих в Грузии, проявили избирательную цитотоксическую активность против клеточных линий A-549, DLD-1, WS-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. ვ. ვახანაძე, ე. ჯაყელი, მ. მუჯირი, ლ. ბეშიტაიშვილი, გ. ჩხიკვაძე, ხ. რობაქიძე, ლ. კინწურაშვილი, თ. სულაძე, ნ. სხილაძე, ნ. ვახანაძე. საქართველოში მოზარდი და ინტროდუცირებული მცენარეების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო შრომათა კრებული. თბ.: 2012; XVI: 135-144.
2. Бешитаишвили Л.В. Алкалоиды *Aconitum Karacolinum*, *Delphinium Tamarae* и *Delphinium Elisabethae*. Автор. дис. на соиск. уч. степени канд. фарм. наук. Ташкент, 1982.
3. Вачнадзе Н.С., Мchedlidze К.З., Новикова Ж.Н., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе В.Ю. Скрининг растений произрастающих и интродуцированных в Грузии на алкалоидоносность и биологическую активность *Vixus colchica* Pojark. *Georgian Medical News*. 2016, 7-8 (256-257): 82-87
4. Вачнадзе В.Ю., Джакели Э.З., Буджири К.С. Алкалоидоносные растения флоры Грузии. Академия Наук Грузии, отделение химии и химической технологии, Химия и химическая технология: Сб. тр.-Тбилиси. Изд.: МЕЦНИЕРЕБА 2001; 349-360.
5. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под редакцией Х.Н. Арипова. Изд.: ФАН-АНУЗР. 1993; 160-168.
6. Махкамова А. У., Сафонова Э. В., Садыков А. З. и др. Метод количественного определения Аллапинина в *Aconitum lecostomum*. *Химия природных соединений* 1989; 3: 436-437.
7. Усманова С. К., Gulnar Sabir, Chen Li, Ba Hang, Aisa H.

- А., Шакиров Р. Алкалоиды из корней растения *Aconitum karakolicum*. *Химия природных соединений*. 2009; 5: .640-642.
8. Усманова С. К., Chen Li, Aisa H. А., Шакиров Р. Алкалоиды двух видов растений рода *Aconitum*. *Химия природных соединений*. 2011; 1: .135-136.
9. Шакиров Р, Тележенецкая М.В., Бесонова И.А., Арипов С.Ф. и др. Алкалоиды, растения, свойства. Ташкент. Изд.: ФАН АНУЗР; 1996; 246, 618, 63
10. Шаршунова М., Шварц В., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в Фармации и клинической биохимии. Москва. Изд.: ВЫСШАЯ ШКОЛА; 1980; II: .585.
11. Bryzgalov O., Romanov A.E., Tolstikova T.G., Shullts E. Lappaconitine: Influence of Halogen Substituent on the antiarrhythmic activity. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medical chemistry*. 2013; 11: 211-217.
12. Kintsurashvili L. Alkaloids of some plants of families Helleboraceae and Ranunculaceae growing in Georgia. 3rd International conference on pharmaceutical Sciences, abstract book. I cps –2015. Publish. House. Tbilisi.: UNIVERSAL; May 29-31. 2015; 116.
13. Singhuber I., Zhu M., Prinz S., et all. *Aconitum* in traditional Chinese medicine: a valuable drug or an unpredictable risk. *J. Ethnopharmacol*. 2009; 126: 18-30.
14. Sun J., Peng Y., Wu H., Zhang X., Xiao Y. Ganfu base, an antiarrhythmic alkaloid of *Aconitum coreanum*, is a cyp 2D6 inhibitor of human, monkey, and dog isoforms. *Drug Metab. Dispos*. 2015; 43; 5: 713-724.
15. Sun W., Zhang S., Wang H., Wang Y. Synthesis, characterization and antinociceptive properties of the lappaconitine salts. *Medicinal chemistry Research*. 2015; 24; 9: 3474-3482.
16. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklist. Tbilisi.: UNIVERSAL; 2005; 33-39.
17. Wang Y.Z., Xiao Y. Q., Study of analgesic and inflammatory effects of lappaconitine gelata. *J. Traditional Med*. 2009; 29: 141-145.
18. Wang H., Zhang C., Wang X. Crystal structure of lappaconitine –ium nitrate monohydrate C₃₂H₄₇N₃O₁₂. *New Cryst. Struct*. 2014; 29; 4: 485-487.

SUMMARY

ALKALOIDS OF UNDERGROUND PARTS OF GEORGIAN FLORA'S ACONITUM ORIENTALE MILL. AND ACONITUM NASUTUM FISCH. EX REICHEMB AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

Kintsurashvili L., Mshvildadze V., Suladze T.

Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, Georgia

The aim of research was to study underground parts of *Aconitum orientale* Mill and *Aconitum nasutum* Fisch ex Reichemb for the composition of biological active diterpenic alkaloids. The research object was underground parts of *Aconitum* species. Alkaloids sum was received from raw-material which was alkalined beforehand with chloroform extraction. From the results of research we established, that both species of Georgian flora's *Aconitum* contains alkaloids: lappaconitine, aconitine, karakoline. Underground parts of *Aconitum orientale* and *Aconitum nasutum* differ from each other with composition of alkaloids spectrum. Underground parts of *Aconitum orientale* contains bases: ranaconitine, gigactonine, licoctonine, but underground parts of *Aconitum nasutum* contains: talitizamine, kamakonine, aconosine. Alkaloids' summary substances, which were received from underground parts of *Aconitum* species spread in Georgia, showed selective cytotoxic activity towards A-549 (lung carcinoma), DLD-1 (intestine adenocarcinoma), WS-1 (human normal fibroblasts).

Keywords: Alkaloids, *Aconitum orientale* Mill, lappaconitine, family Helleboraceae, chromatophotometry.

РЕЗЮМЕ

АЛКАЛОИДЫ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ ACONITUM ORIENTALE MILL. И ACONITUM NASUTUM FISCH. EX REICHEMB. ФЛОРЫ ГРУЗИИ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Кинцурашвили Л.Г., Мшвилдадзе В.Д., Суладзе Т.Ш.

Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

Целью исследования явилось изучение подземных органов *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichemb. на содержание diterпеновых алкалоидов с цитотоксической активностью.

Объектами исследования были подземные органы видов *Aconitum*. Сумму алкалоидов получали экстракцией растительного сырья хлороформом с предворительным подщелачиванием методом настаивания

при комнатной температуре. По результатам исследования установлено, что в обоих видах *Aconitum* флоры Грузии присутствуют алкалоиды: аконитин, лаппаконитин, караколин. Спектры алкалоидов видов *Aconitum orientale* Mill. и *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichemb. отличаются по составу: в *Aconitum orientale* Mill. присутствуют основания: раннаконитин, гигахтонин, ликоктонин, а в *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichemb.: талитизамин, каммаконин, аконосин. Суммарные субстанции алкалоидов из подземных органов видов *Aconitum*, произрастающих в Грузии, проявили избирательную цитотоксичную активность против клеточных линий A-549 (карцинома легких), DLD-1 (аденокарцинома кишечника) и WS-1 (нормальные фибробласты человека).

რეზიუმე

საქართველოს ფლორის *Aconitum orientale*-ს და *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichemb. მიწისქვეშა ორგანოების ალკალოიდები და მათი ბიოლოგიური აქტივობა

ლ. კინწურაშვილი, ვ. მშვილდაძე, თ. სულაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის სახ. ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, საქართველო

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა *Aconitum orientale* Mill - აღმოსავლური ტოლჭირი და *Aconitum nasutum* Fisch. ex Reichemb - ეშმაკის ქოშის მიწისქვეშა ორგანოების შესწავლა ბიოლოგიურად აქტიურ დიტერპენულ ალკალოიდების შემცველობაზე.

კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდა *Aconitum*-ტილჭირის სახეობების მიწისქვეშა ორგანოები. ალკალოიდების ჯამი მიღებული იყო წინასწარ შეტუტიანებული მცენარეული ნედლეულიდან ქლოროფორმიანი ექსტრაქციით. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე დადგენილია, რომ საქართველოს ფლორის *Aconitum*-ის ორივე სახეობაში მოიპოვება ალკალოიდები: ლაპაკონიტინი, აკონიტინი, კარაკოლინი. *Aconitum orientale*-ს და *Aconitum nasutum*-ის მიწისქვეშა ორგანოები განსხვავებიან ალკალოიდების სპექტრების შემადგენლობით: *Aconitum orientale*-ს მიწისქვეშა ორგანოები შეიცავს ფუტეებს: რანაკონიტინს, გიგაქტონინს, ლიკოქტონინს, ხოლო *Aconitum nasutum*-ის მიწისქვეშა ორგანოები: ტალიტიზამინს, კამაკონინს, აკონოსინს. საქართველოში გავრცელებული *Aconitum*-ის სახეობების მიწისქვეშა ორგანოებიდან მიღებული ალკალოიდების ჯამურმა სუბსტანციებმა გამოავლინა შერჩევითი ციტოტოქსიკური აქტივობა A-549 (ფილტვის კარცინომა), DLD-1 (ნაწლავის ადენოკარცინომა), WS-1 (ადამიანის ნორმალურ ფიბრობლასტები) მიმართ.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИМПАТО-ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗВИТИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНО- ГО СТРЕССА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАУРИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Аветисян Э.А., ¹Петросян А.А., ²Аванесян Л.Г., ²Шогерян С.А., ²Саакян Н.А.

¹Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА;

²Армянский государственный педагогический университет, Ереван, Армения

Ускорение темпа жизни, влияние различных антропогенных, техногенных факторов, природных катаклизмов и имформационных нагрузок могут вызвать различные изменения в жизнедеятельности организма, приводящие к развитию психоэмоционального стресса, вызывающего дисбаланс симпато-парасимпатических реакций, наиболее чувствительным индикатором которых является сердечно-сосудистая система, поддерживающая гомеостаз организма. Нарушение гомеостаза в результате стрессовых воздействий вызывает сдвиги в деятельности различных органов систем и патологические отклонения, приводящие к углублению стресс реакций и развитию стрессовой болезни. С этой точки зрения исследование симпато-парасимпатических сдвигов в ритмограмме сердца методом математического анализа вариабельности сердечного ритма (МА ВСР) является необходимым и весьма значимым фактором для своевременного обнаружения и предотвращения развития стресс патологии [3-5]. Раннее выявление развития стрессовой болезни и своевременный запуск адаптационных процессов является прерогативой нормализации жизнедеятельности организма, т.е. восстановления симпато-парасимпатического равновесия. В последние годы наряду с различными препаратами, способствующими нормализации сердечно-сосудистых дисфункций, применяется аминокислота таурин, являющаяся одной из необходимых для организма аминокислот с широким спектром положительного воздействия на организм при различного рода патологиях [6,8,9,13,14]. В данном фрагменте исследования методом спектрального анализа ВСР изучены изменение соотношения низко- (LF) и высокочастотных колебаний в ритмограмме сердца при длительной иммобилизации крыс (5 часов), вызывающей сильное эмоциональное напряжение и сопутствующий ему

сдвиг вегетативного равновесия, указывающий на симпато-парасимпатический дисбаланс, провоцирующий развитие психоэмоционального стресса, а также влияние ежедневного применения таурина в механизмах адаптации в ранний постстрессовый период.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах массой 280-300 г (n=60). Психоэмоциональный стресс вызывали посредством долговременной иммобилизации (5 часов) животного на спине с фиксацией конечностей. Запись ЭКГ во втором стандартном отведении проводили посредством специальных серебряных электродов в течение 5 минут у бодрствующих крыс в контроле (n=12), сразу после снятия иммобилизации и в первый, седьмой и четырнадцатый дни постстрессового периода у двух групп животных. В первую группу включены животные (n=30), подвергнутые иммобилизации, но не получавшие таурин. Во вторую группу включены стрессированные крысы (n=30), ежедневно получающие таурин (50 мг/кг внутривентриально) в постстрессовый период. Регистрация ЭКГ проводилась по нижеприведенной схеме.

Для оценки результатов применялся метод МА ВСР, основанный на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами ЭКГ (R-R-интервалы), построении динамических рядов кардиоинтервалов (кардиоинтервалограмма) и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами. Одним из таких методов является метод спектрального анализа ВСР, являющийся наиболее информативным для оценки состояния тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) и позволяющий количественно охарактеризовать активность ее различных отделов [4,5,10,11]. Спектральный анализ позволяет выявить распределение мощности по отдельным частотам в общем спектре сердечного ритма и оценить их удельный вес в частотном спектре.

I группа (n=30)		II группа (n=30)	
T ₀	контроль	T ₀	контроль
T ₁	сразу после снятия иммобилизации	T ₁	сразу после снятия иммобилизации + таурин
T ₂	спустя день после снятия иммобилизации	T ₂	спустя день после снятия иммобилизации + таурин
T ₃	на 7 день после иммобилизации	T ₃	на 7 день после иммобилизации + таурин
T ₄	на 14 день после иммобилизации	T ₄	на 14 день после иммобилизации + таурин

Схема. Регистрация ЭКГ

С помощью непараметрического метода - быстрое преобразование Фурье, можно получить частотный спектр трех периодических составляющих: 1) высокочастотный (HF) - частотный диапазон - 0.4-0.15 Гц, период-3-7 с, 2) низкочастотный (LF) – частотный диапазон - 0.04-0.15 Гц, период 7-30 с, 3) очень низкочастотный (VLF) – частотный диапазон 0.05 – 0.015 Гц, период 30–90 с. По данным спектрального анализа сердечного ритма вычислялся индекс вагосимпатического взаимодействия –LF/HF и динамика показателей на различных стадиях постстрессового периода.

Достоверность между группами определялась по t-критерию Стьюдента. Вычислялись доверительные интервалы выборки, значимость корреляционных отношений и регрессионных уравнений. При статистической обработке материала использовали пакеты статистических программ MSeXcel 2010, Statistica 12.0, SPSS v16.0.

Результаты и их обсуждение. Подробный спектральный анализ изменений вагосимпатического взаимодействия стрессированных крыс в динамике развития стресс патологии в период адаптации выявил ряд весьма значительных отклонений в показателях ВСР, указывающих на нарушение симпато-парасимпатического равновесия в цепи VLF, HF и LF показателей в сравнении с контролем в начальной стадии, в первые дни после иммобилизации у обеих исследуемых групп. В таблицах 1 и 2 представлены данные спектрального анализа показателей ВСР животных I и II групп.

Согласно результатам спектрального анализа общая мощность спектра сразу после иммобилизации (T_0, T_1) снизилась на 4,3%. Анализ как абсолютных, так и относительных данных выявил значительные изменения компонентов (VLF, HF, LF) спектра. Так, высокочастотный HF компонент сразу после иммобилизации снизился на 33,3% ($p < 0,001$) (T_0, T_1), однако

на 14 день постстрессового периода (T_4) наблюдается тенденция к восстановлению парасимпатического воздействия и отклонение от нормы составляет всего 3,5% ($p < 0,05$), что касается низко- (LF) и очень низкочастотных (VLF) компонентов, указывающих на активацию симпатических реакций, их уровень сразу после снятия иммобилизации повысился по сравнению с нормой на 25,5% и 25,0% ($p < 0,001$), соответственно. На 14 день постстрессового периода (T_4) наблюдается спад напряженности, а LF компонент, выражающий сосудодвигательные эффекты и общую напряженность симпатической системы, не полностью нормализован и составляет 5,0% ($p < 0,001$), однако значение VLF-волны недостоверно. Анализ результатов, полученных при рассмотрении симпато-вагального баланса (SVB), указывает на резкое повышение симпатической активности, что является следствием нарушения гомеостаза в первый период (T_0, T_1), когда происходит активация всех висцеральных реакций (сердечно-сосудистых, дыхательных, гормональных) и вовлекаются центральные интегративные структуры, вплоть до коры больших полушарий. В последующие этапы анализа параметры SVB стрессированных животных выявляют тенденцию к нормализации, происходит постепенный спад психоэмоциональной напряженности и благодаря вовлечению тормозных влияний висцеральных интегративных структур мозга происходит выравнивание симпато-вагального баланса, в частности, оптимальное соотношение мощности LF/HF компонентов, необходимое для поддержания гомеостаза организма.

Спектральный анализ тех же показателей у второй группы животных, ежедневно получающих таурин в постстрессовый период, выявил такую же закономерность изменений исследуемых величин в первый день после иммобилизации, однако повысилась скорость вос-

Таблица 1. Динамика показателей спектрального анализа ВСР I группы животных ($M \pm SD$)

Показатели Периоды	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
TP (mc^2)	772.3±43.7	739.2±34.8 *	763.4±47.0 \wedge	773.5±34.5 $\wedge\wedge$	777.9±37.3 $\wedge\wedge$
VLF (mc^2)	131.5±12.2	164.4±12.0***	149.4±21.7.3 $\wedge\wedge\wedge$	140.2±20.6* $\wedge\wedge\wedge$	137.2±19.0 $\wedge\wedge\wedge$
LF (mc^2)	251.1±19.7	315.2±19.4 ***	280.0±28.5 *** $\wedge\wedge\wedge$	266.0±22.9 *** $\wedge\wedge\wedge\#$	264.4±22.6 *** $\wedge\wedge\wedge\#$
HF (mc^2)	389.4±31.3	259.7±29.3***	334.0±25.9 *** $\wedge\wedge\wedge$	367.3±21.2 ** $\wedge\wedge\wedge$ ###	376.2±20.4 * $\wedge\wedge\wedge$ ###
SVB	0.65±0.06	1.23±0.17***	0.84±0.10*** $\wedge\wedge\wedge$	0.73±0.08*** $\wedge\wedge\wedge$ ###	0.70±0.08*** $\wedge\wedge\wedge$ ###

примечание: T_0, T_1, T_2, T_3, T_4 - этапы эксперимента* – степень достоверности между T_0 и последующими этапами, между $\wedge-T_1$ и T_2, T_3, T_4 , #– T_2 и T_3, T_4 , между ΔT_3 и T_4 : *, **, *** соответствуют $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Достоверность различий между этапами рассчитывалась в выборке согласно Гаусовскому распределению по t-критерию Стьюдента, для непараметрического распределения - по показателю U Мана-Уитни. TP-общая мощность спектра; SVB-симпатовагальный баланс

Таблица 2. Динамика показателей спектрального анализа ВСР II группы животных при применении таурина (M±SD)

Показатели / Периоды	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
TP (мс ²)	769.3±45.1	742.5±45.4 *	766.0±38.8 ^	771.2±48.9 ^	769.5±42.8 ^
VLF (мс ²)	134.0±12.6	148.6±17.4**	137.7±20.5 * ^^^	134.0±17.82 ***^	119.2±28.90 ** ^^^
LF (мс ²)	249.4±22.4	307.1±23.5 ***	266.1±29.3 **^	256.2±17.9 ^^	230.2±20.1 ^^^#
HF (мс ²)	385.9±34.5	286.8±38.2 ***	362.2±21.3 **^	380.9±41.3 ^^#	392.2±32.6 ^^^###
SVB	0.65±0.08	1.09±0.20***	0.74±0.10^^	0.68±0.10 **^^#	0.63±0.08 ^^^###Δ

становления процессов регуляции, в связи с этим укоротился период адаптации и произошла оптимизация ваго-симпатического баланса организма животных, подвергающихся длительной иммобилизации. Результаты спектрального анализа приведены в таблице 2.

Расчеты процентных соотношений в разные сроки после иммобилизации на фоне инъекции таурина показали, что общая мощность TP в частотном спектре (T₀, T₁) снизилась на 3,5% (p<0,05), а в период T₀, T₄ показатели общей мощности не отличались от контроля, а поскольку общая мощность спектра отражает сумму всех его компонентов, то в физиологическом смысле произошла полная децентрализация процессов регуляции, восстановление деятельности сердечно-сосудистой системы. Восстановление высокочастотного HF компонента в спектре ритмограммы II группы животных произошло уже на 7 день после иммобилизации. Абсолютная величина (T₀, T₁) снизилась на 25,7% (p<0,001), а на 14 день повысилась до 36,8% (p<0,001), что свидетельствует о превалировании парасимпатических эффектов в период релаксации после стрессового воздействия. Компоненты LF и VLF в спектре T₀, T₁ увеличились на 23,1% (p<0,001) и 10,9% (p<0,001), соответственно, однако уже на 7 день на фоне внутривентриальной инъекции таурина снизились до нормы, а на 14 день составили 25,0% (p<0,001) и 19,8% (p<0,001), соответственно. Проведенный спектральный анализ составляющих общей мощности спектра у стрессированных крыс на фоне ежедневной инъекции таурина выявил благотворное действие этой аминокислоты на улучшение адаптационных возможностей организма для противостояния стрессогенным факторам. При рассмотрении динамики индекса равновесия SVB у обеих экспериментальных групп на разных этапах постстрессового периода и проведении сравнительного анализа абсолютных величин соотношения LF/HF показано, что при активации симпатической нерв-

ной системы происходит повышение коэффициента симпато-вагального баланса, в частности, соотношение мощности LF/HF волн, низкочастотной (LF) волны к мощности волн высокой частоты (HF) становится выше единицы. На рис. 1 показаны сравнительные величины коэффициентов SVB указывающие, что сразу после иммобилизации происходит всплеск симпатических реакций у обеих групп, ярче выраженный у I группы в сравнении со II (T₁) на всех этапах эксперимента. Нормализация LF/HF соотношения у II группы животных наступает уже на 7 день после иммобилизации, что указывает на нормализацию деятельности сердечно-сосудистой системы, децентрализацию процессов регуляции и восстановление автономного контура регуляции.

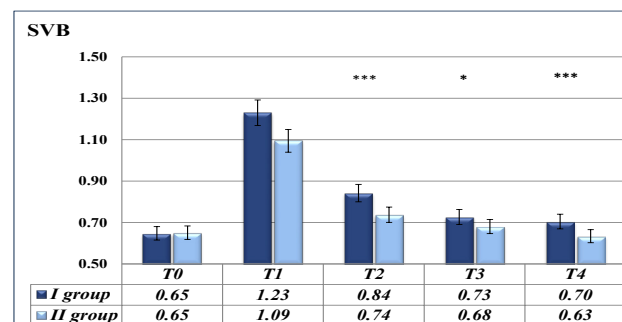


Рис. 1. Динамика индекса равновесия SVB на разных этапах у обеих исследуемых групп
обозначения: на оси ординат показаны абсолютные значения SVB, на оси абсцисс - этапы исследования

Поскольку спектральный анализ позволяет разложить ритмограмму на составляющие ее волны и количественно оценить вклад каждой из них, а также оценить состояние механизмов вегетативной регуляции физиологических функций в организме, в том числе особенностей нейрогуморальной регуляции сердца и взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, рассмотре-

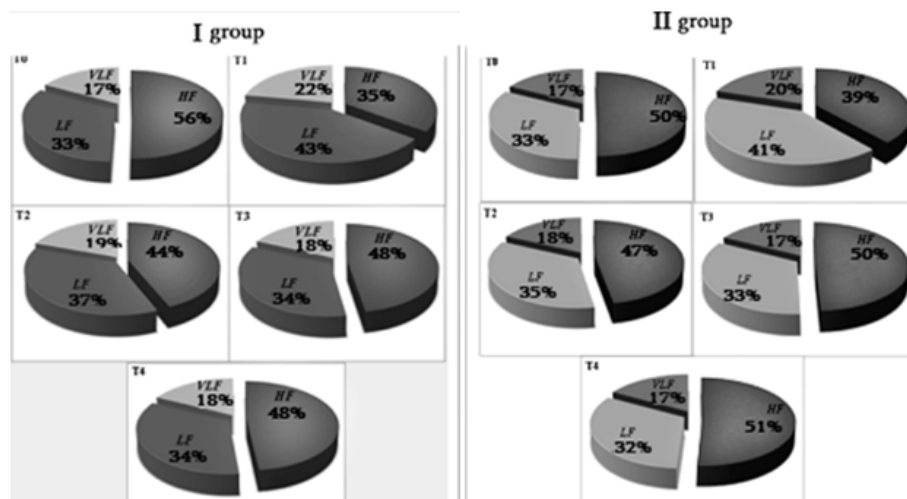


Рис. 2. Процентное соотношение спектральных показателей.

Процентные соотношения вычислены из общей мощности частотного спектра (TP) обозначения: HF, LF и VLF - высоко-, низко- и очень низкочастотные компоненты спектра, T_0, T_1, T_2, T_3, T_4 - этапы исследования

ны и проанализированы значения VLF, HF и LF волн и вычислены их процентные соотношения на всех этапах исследования на основе которых составлены диаграммы процентного соотношения спектральных показателей в динамике адаптации для исследуемых групп (рис. 2).

На рисунке 2 показано превалирование LF и VLF компонентов в I и II группах сразу после иммобилизации в сравнении с контролем, что свидетельствует об усилении симпатических эффектов, связанных с иммобилизацией животных, во время которой происходит мобилизация функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы. На последующих этапах у стрессированных животных I группы происходит некоторый спад напряженности и увеличение удельного значения HF компонента (T_1 I группа). Однако, полного восстановления равновесия симпатических (LF, VLF) и парасимпатических составляющих не наблюдается даже на 14 день (T_4 I группа). При рассмотрении спектрограммы животных, получавших ежедневно таурин, наблюдается полное восстановление симпато-парасимпатического равновесия уже на 7 день (T_3 II группа.), а на 14 день (T_4) наблюдается даже превалирование высокочастотного (HF) компонента, что, повидимому, связано с тормозными влияниями лимбических структур и коры на автономный контур (моторное ядро блуждающего нерва, сосудодвигательный и дыхательный центры продолговатого мозга) [1,2,7] в регуляции висцеральной сферы организма для восстановления гомеостаза. Предполагается, что при ежедневном применении таурина в условиях психоэмоционального стресса происходит улучшение обменных процессов и ускорение адаптационных свойств организма. Благоприятное влияние таурина на сердечно-сосудистую систему при стрессе ярко выражено и на скатерограммах регрессионной зависимости частоты сердечных сокращений (ЧСС) (рис. 3).

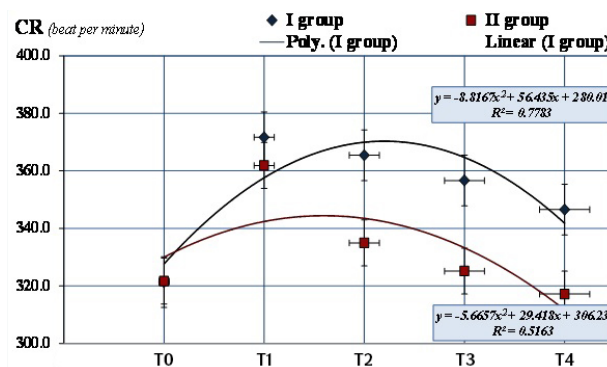


Рис. 3. Скатерограмма регрессионной зависимости ЧСС (CR-Cardiac rate) у обеих исследуемых групп представлены: полиномиальный тренд, достоверность регрессии и коэффициент детерминации. Линии разброса показаны с 5% погрешностью

Сравнении скатерограмм ЧСС у животных, перенесших стресс без- и с применением таурина выявило полную нормализацию ритма с менее выраженным учащением в постстрессовом периоде у животных II группы. У обеих групп при иммобилизации происходит учащение сердечного ритма, однако у первой группы наблюдается большая вариация ЧСС и в процентном отношении разница между группами в первый день составила 8,3%, на 7 день 8,9%, а на 14 день 8,5%. Коэффициент детерминации (R), который на данной модели выражает динамику причин по зависимости между группами, оказался выше у первой группы. Большое значение R указывает на детерминацию сердечных сокращений, т.е. свидетельствует о значительной вариации ЧСС данной группы животных, в связи с необходимостью затраты больших энергетических ресурсов для поддержания оптимального состояния функционирования организма. Следует предположить, что таурин способствует восполнению

энергетических затрат, связанных с любым психоэмоциональным напряжением, и прием этого препарата может предотвратить патологические сдвиги в организме, провоцируемые психоэмоциональным напряжением, противодействуя развитию стрессовой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян Э.А., Петросян А.А. Влияние стимуляции некоторых лимбических структур на фоновую и вызванную активность вагосенситивных нейронов ядра солитарного тракта. В сб.: «Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы». Материалы конференции с международным участием. Ереван: 2009; 7-11.
2. Аветисян Э.А., Петросян А.А., Саакян Н.А. Характер влияния паравентрикулярного ядра гипоталамуса на импульсную активность висцеросенсорных нейронов ядра солитарного тракта и вариабельность сердечного ритма при психоэмоциональном стрессе у крыс. В сб. материалов Всероссийской конференции: «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга», Москва: 13–14 декабря 2012; 231-235.
3. Басевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Басевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин, - М.: Наука; 1984: 222.
4. Курьянова Е. В., Тёплый Д. Л. Возрастные и половые особенности изменений вариабельности сердечного ритма при блокаде и стимуляции периферических адренорецепторов у нелинейных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – №3. – С. 284–288.
5. Carnevali L., Sgoifo A. Vagal modulation of resting heart rate in rats: the role of stress, psychosocial factors, and physical exercise. *Front Physiol* 2014; 24 (5): 1–10.
6. Gharibani PM, Modi J, Pan C, Menzie J, Ma Z, Chen PC, Tao R, Prentice H, Wu JY. The mechanism of taurine protection against endoplasmic reticulum stress in an animal stroke model of cerebral artery occlusion and stroke-related conditions in primary neuronal cell culture. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 776: 241-58.
7. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Mankin R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016; 6(2):603-21.
8. Ito T, Kimura Y, Uozumi Y, Takai M, Muraoka S, Matsuda T, Ueki K, Yoshiyama M, Ikawa M, Okabe M, Schaffer SW, Fujio Y, Azuma J. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44:927–937.
9. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. 2012 May;42(5):1529-39.
10. Montano N., Furlan R., Guzzetti S., McAllen R. M., Julien C. Analysis of sympathetic neural discharge in rats and humans. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci*. 2009; 367: 1265–1282.
11. Mazloom R., Eftekhari G., Rahimi M. et al. The Role of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor in Modulation of Heart Rate Dynamics in Endotoxemic Rats // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, №12. – 82251.
12. Pereira-Junior P.P., Marocolo M., Rodrigues F.P. et al. Non-

ninvasive method fore electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis // *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2010. – Vol. 82, №2. – P. 431–437

13. Ripps H., Shen W. Review: taurine: a very essential amino acid // *Mol Vis*. 2012, 18,p. 2673-86

14. Worku Abebe, Mahmood S Mozaffari. Role of taurine in the vasculature: an overview of experimental and human studies. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011; 1(3): 293–311.

SUMMARY

RESTORATION OF SYMPATHO-PARASYMPATHETIC BALANCE IN HEART RATE VARIABILITY IN THE DEVELOPMENT OF PSYCHOEMOTIONAL STRESS AGAINST THE BACKGROUND OF TAURINE IN EXPERIMENT

¹Avetisyan E., ¹Petrosyan A., ²Avanesyan L.,
²Shogheryan S., ²Saakyan N.

¹L.A. Orbeli Institute of Physiology at the National Academy of Sciences of Armenia; ²Armenian State Pedagogical University, Yerevan, Armenia

In this fragment of the study, the change in the ratio of low (LF) and high frequency (HF) waves to the heart rhythmogram during prolonged immobilization (5 hours) of sexually mature white non-linear rats was studied by spectral analysis of heart rate variability, which causes psychoemotional stress and the accompanying vegetative equilibrium shift, indicating on the dysregulation of the sympatho-parasympathetic balance without and against the background of daily intraperitoneal injection of taurine (50 mg/kg) and its participation in the mechanisms of adaptive processes in the early poststress period (from 1 to 14 days).

Spectral analysis of both absolute and relative indices of the I-th group (stress without taurine) revealed significant shifts in the frequency spectrum. On the first day after immobilization, the total power of the spectrum decreased by 4.3%, the HF component by 33.3%, and the level of VLF and LF-components increased by 25.5% and 25%, respectively, compared to the norm. On the 14th day after the immobilization, there is a decrease in tension, but the LF component is still above the norm by 5%. Calculations of the percentage ratios of the absolute values of the spectrum at different times of the post-stress period against the background of taurine injection showed that in the initial stage (immediately and on the first day after stress) a strong shift of activity toward sympathization occurs, and the absolute value of LF and VLF in the spectrum increased by 23,1% and 10.9% respectively. However, the complete restoration of the vago-sympathetic balance with the daily application of taurine occurs already on the 7th day after immobilization. The beneficial effect of taurine on the cardiovascular system was revealed when examining the scatterogram of the regression dependence of the heart rate, which revealed a smaller variation in heart

rate and its stabilization on the 7th day after immobilization.

Thus, the use of taurine immediately after stressful reactions is necessary to accelerate adaptive processes in the early post-stress period to prevent the development of stress pathology.

Keywords: psychoemotional stress, spectral analysis, heart rate variability, taurine.

РЕЗЮМЕ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИМПАТО-ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РАЗВИТИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТАУРИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Аветисян Э.А., ¹Петросян А.А., ²Аванесян Л.Г., ²Шогерян С.А., ²Саакян Н.А.

¹Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, ²Армянский государственный педагогический университет, Ереван, Армения

В исследовании методом спектрального анализа вариабельности сердечного ритма изучено изменение соотношения низко- (LF) и высокочастотных (HF) волн в ритмограмме сердца при длительной иммобилизации (5 часов) половозрелых белых нелинейных крыс без и на фоне ежедневной внутривенной инъекции таурина (50 мг/кг) и его участие в механизмах адаптационных процессов в ранний постстрессовый период - с 1 по 14 день.

Спектральный анализ как абсолютных, так и относительных показателей I группы (стресс без таурина) выявил значительные сдвиги в частотном спектре. В первый день после иммобилизации общая мощность спектра снизилась на 4,3%, HF компонент - на 33,3%, а уровень очень низкочастотных (VLF) и LF-компонентов повысился по сравнению с нормой на 25,5% и 25%, соответственно. На 14 день после иммобилизации происходит спад напряженности, но LF-компонент еще находится выше нормы на 5%. На фоне инъекции таурина (II группа) сразу и в 1 день после стресса происходит сильный сдвиг активности в сторону симпатизации и абсолютная величина LF и VLF в спектре увеличивается на 23,1% и 10,9%, соответственно, однако полное восстановление ваго-симпатического баланса при ежедневном применении таурина происходит на 7 день после иммобилизации. При рассмотрении скатерограммы регрессионной зависимости частоты сердечных сокращений (ЧСС) выявлена меньшая вариация ЧСС и ее стабилизация на 7 день после иммобилизации.

Таким образом, применение таурина сразу после

стрессовых реакций необходимо для ускорения адаптационных процессов в ранний постстрессовый период для предотвращения развития стресс-патологии.

რეზიუმე

სიმპათიკურ-პარასიმპათიკური წონასწორობის აღდგენა გულის რიტმის ვარიაბელობაში ფსიქოემოციური სტრესის დროს ტაურინის გამოყენების ფონზე ექსპერიმენტში

¹ე. ავეტისიანი, ¹ა. პეტროსიანი, ²ლ. ავანესიანი, ²ს. შოგერიანი, ²ნ. სააკიანი

¹აკად. ლ. ორბელის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი; ²სომხეთის სახელმწიფო პედაგოგიური უნივერსიტეტი, ერევანი, სომხეთი

ექვლევაში გულის რიტმის ვარიაბელობის სპექტრული ანალიზის მეთოდით შესწავლილია დაბალ- (LF) და მაღალსიხშირულ (HF) ტალღების თანაფარდობის ცვლილება გულის რიტმოგრამაში ზრდასრული თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვების ხანგრძლივი (5 სთ) იმობილიზაციის დროს ტაურინის (50 მგ/კგ) ყოველდღიური ინტრაპერიტონეული ინიექციის ფონზე (II ჯგუფი) და მის გარეშე (I ჯგუფი), ასევე, მისი მონაწილეობა ადაპტაციურ მექანიზმებში აღრეულ პოსტსტრესულ პერიოდში (1-14 დღე).

I ჯგუფის როგორც აბსოლუტური, ასევე, შეფარდებითი მაჩვენებლების სპექტრული ანალიზით სიხშირულ სპექტრში გამოვლინდა მნიშვნელოვანი ძვრები. იმობილიზაციის შემდეგ პირველ დღეს სპექტრის საერთო სიმძლავრე შემცირდა 4,3%-ით, HF კომპონენტი – 33,3%-ით, ხოლო ძალიან დაბალსიხშირული (VLF) და LF-კომპონენტების დონე, ნორმასთან შედარებით, გაიზარდა, შესაბამისად, 25,5%-ით და 25%-ით. იმობილიზაციის მე-14 დღეს დაძაბულობა შემცირდა, მაგრამ LF- კომპონენტი ისევ 5%-ით მაღალი იყო ნორმაზე. ტაურინის ინიექციის ფონზე (II ჯგუფი) მაშინვე და სტრესის პირველ დღეს განვითარდა აქტივობის ძლიერი გადახრა სიმპათიზაციისკენ, VLF- და LF-ის აბსოლუტური მაჩვენებლები გაიზარდა, შესაბამისად, 23,1%- და 10,9%-ით; ვაგოსიმპათიკური წონასწორობა კი ტაურინის ყოველდღიური ინიექციის ფონზე სრულად აღდგა იმობილიზაციის უკვე მეშვიდე დღეს. გულის შეკუმშვების სიხშირის რეგრესიული სკატეროგრამის შეფასებისას გამოვლინდა გულის შეკუმშვათა სიხშირის ნაკლები ვარიაცია და მისი სტაბილიზება იმობილიზაციის მეშვიდე დღეს. ამრიგად, სტრესული რეაქციებისთანავე ტაურინის გამოყენება აუცილებელია აღრეულ პოსტსტრესულ პერიოდში ადაპტაციური პროცესების დაჩქარებისა და სტრეს-პათოლოგიის განვითარების პრევენციისათვის.

THE ROLE OF NON-PROFIT ORGANIZATIONS IN HEALTHCARE SYSTEM: WORLD PRACTICE AND GEORGIA (REVIEW)

Verulava T., Jorbenadze R., Dangadze B.

*Health Policy and Insurance Centre, Ilia State University;
G. Chapidze Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

The health care market is substantially different from other fields of the economy. Therefore the behavior of health care providers operating in the health care market is different. This difference is related to the form of ownership. In general the market is maximally oriented on a profit, but in the healthcare market there are several forms of ownership of medical organizations: Nonprofit, For-profit, State-owned, Public-private partnership. Such diversity is mostly due to the particularities of the medical market. However, there are predominantly two forms of ownership in Georgia: for-profit and state-owned.

The aims of the research: assess the role of non-profit hospitals in health care system; review the characteristics of non-profit hospitals, namely how their behavior differs from commercial hospitals; assess the situation in Georgia with regard to non-profit hospitals at the healthcare market; what recommendations could be provided to improve the existing situation?

Material and methods. Methodological basis for the study was the existing literature about non-profit hospitals, relevant legislation, normative acts of The Ministry of Labour, Health and Social Affairs, healthcare statistics and statistical data of the Center for Disease Control and National Bureau of Statistics of Georgia.

Results and their discussion. There are several forms of ownership of medical organizations: Nonprofit, For-profit, State-owned, Public-private partnership. Such diversity is mostly due to the particularities of the medical market. However, there are predominantly two forms of ownership in Georgia – for-profit and state-owned.

One of the forms of ownership of health care organizations is the state-owned, also called the public medical institutions. The owner of such an organization/institution is the state, both on the federal and municipal levels. Hence, there are federal and municipal hospitals.

Owners of private, commercial medical institutions are individuals. They are established for commercial purposes and the primary aim of such organizations is to gain a profit. These organizations themselves can be divided in several forms: Individual private enterprises, Limited liability companies, Joint-stock companies.

Contemporary hospitals were developed in the middle ages by religious organizations and local community unions, which were charitable entities. At the initial stage, hospitals were taking care for the poor population, orphans, mentally ill persons and patients with communicable diseases. The members of these societies did not have an adequate sanitary conditions in their homes for proper treatment. Unlike the poor, the rich and the wealthy had

their own doctors and did not require the services of hospitals. Therefore in European countries, as well as in US, nonprofit hospitals were created in order to provide certain services to the poor and the deprived. Such hospitals were mostly funded by donations [4].

In the 20th century, the advancements in healthcare technologies led to the development of emergency and in-patient hospitals. As a result the role of hospitals was changed. The Hospital became a place for professional medical practice and appropriate treatment of patients. With the function of the hospitals changing, their funding mechanisms changed as well. If previously a significant part of the financing came from charity funds and donations, after the changes the expenses of the patients became the main source of revenue for the hospitals, in addition to state and private insurance companies. Thus, the charity hospitals became the nonprofit (non-commercial) hospitals [5].

The most widespread form of ownership of health care organizations is the nonprofit one. The advantageous development of nonprofit hospitals is evident in European countries (mostly characterized by universal health care system), as well as in more liberal states such as US (where health care is mostly considered as a medical market). In Europe, nonprofit hospitals make more than 70-80% of the hospitals. Similarly, in US, 57% of the hospitals are nonprofit, while 26% are state-owned (public) and private for-profit hospitals represent only 17%. Most of the physicians have private practice in profit and nonprofit hospitals [1].

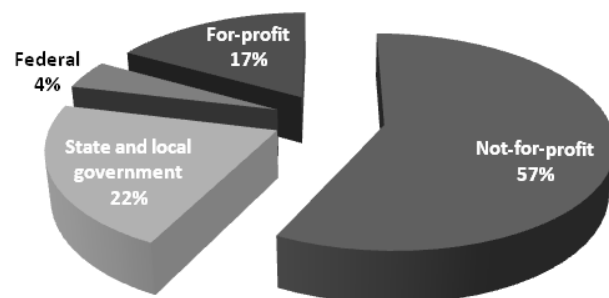


Fig. 1. Forms of Ownership of Hospitals in USA

Source: American Hospital Association. Hospital Statistics, various editions: 1986, 1995-1996. 2007

Contrary to the above-mentioned, only two forms of ownership has developed in Georgia. But, we should not disregard one important fact: before sovietization of Georgia, charity hospitals existed in Georgia as well. For example, in Tbilisi, on the place where the former 9th hos-

pital was situated, stood an infirmary next to the church of Andrew the Apostle, where the famous Georgian poet Vazha Pshavela passed away. The mentioned infirmary, like other infirmaries of the time, was a nonprofit hospital. After 1921, with the eventual soviet occupation of Georgia, nonprofit hospitals became state-owned healthcare organizations [9]. As a result, during the soviet period, there was only one form of ownership in Georgia – state ownership. After regaining independence, private hospitals were added as well. Thus, at present, there are only two extremely radical forms of ownership of health care organizations in Georgia – state-owned and private [2,10].

Hence, we can say that since soviet times, Georgia has been off the path, which the European countries took in terms of developing the health care system (forms of ownership of healthcare organizations is one of the characteristics of the health care system).

Very often, the word ‘nonprofit’ is misinterpreted and it is considered that such organizations do not represent profitable enterprises. As a matter of fact, nonprofit, as well as for-profit, or even the state medical institutions attempt to make a profit. They only differ in the way they distribute the profit. Nonprofit hospitals are managed and run by boards composed of physicians, society representatives, and managers. The profit hospitals are managed by shareholders. To be more precise, nonprofit medical institutions do not distribute the profit to the owners or the shareholders, unlike the for-profit medical institutions. The profit gained by their work is distributed and spent on improvement of medical services that the hospital provides, acquisition of tools and equipment for diagnostics, increasing the salaries of the medical personnel of the hospital [8].

Besides the historically advantageous environment, nonprofit hospitals in western countries had significant support from the governments. As the non-profit hospitals provide service to poor and low-income patients, their activities are considered to be charity. Therefore, their income and property is exempt from taxes.

The tax benefits do not apply to profit hospitals. Furthermore, profit hospitals have no right to receive public donations. Donations are given to the non-profit hospitals to provide medical service to vulnerable population.

In the USA, as in many other countries, non-profit hospitals were established for provision of medical service to the poor population. The main source of funding for them was donations. Despite increasing the portion of the state and private insurance, the greater part of the population is still uninsured. Correspondingly, non-profit hospitals provide medical service to those people with no capacity to pay [11].

In Western Europe and US, trust in nonprofit medical services developed over the years also played a role in the existence of non-profit hospitals. On the medical markets, where consumers are less informed and do not have relevant education on the needs of healthcare services, the great importance is attached to the trust-based relations.

The patients tend to trust towards nonprofit hospitals more than for-profit ones, as the latter are not focused on the profit and doesn't strive to take advantage of the patients' lack of information.

In addition, the society overlooks the performance and governance of nonprofit hospitals. Their policy is more flexible for implementation of the activities such as provision of expensive medical service. In the non-profit hospitals doctors have more possibilities to independently define the hospital policy, service provision, purchase the need medical equipment and services. Due to this, non-profit hospitals better correspond to the financial interest of doctors. In contrast to this in profit hospitals the gain is basically divided between shareholders and state taxes; thus, the motivation of doctors is rather low. Therefore, the factor of trust, public benefit, and financial interest of doctors is main basis for high number of non-profit hospitals.

The popularity of nonprofit hospitals is evident in certain cases, as 70% of US patients prefer nonprofit hospitals, while only 13% go to for-profit ones. Even the medical personnel prefer the nonprofit hospitals, as the majority of them work in nonprofit health care institutions [1].

Profit and non-profit hospitals differ from each other in their organizational behavior. The aim of profit hospitals in contrast to non-profit hospitals is more precise, namely, to get as much profit as possible. The goal of non-profit hospitals is multiple, that makes their monitoring very difficult. Various stakeholders of non-profit hospitals – medical personnel, council members, managers, staff and society – they often have a very different and even conflicting goals. The approaches are different too as how to divide the gain of non-profit hospitals.

Profit hospitals try to define prices for medical service with the purpose of maximum gain [3,6,7]. Non-profit hospitals set such prices for medical services which cover the cost of provided services.

Legal forms of non-profit legal entities in Georgia

It was mentioned above that one of the reasons contributing to the development of nonprofit hospitals in the Western countries was the exemption from taxes. Thus, according to the internal revenue code/tax code of Georgia, nonprofit organizations, which undertake charity activities benefit from tax privileges. Charity organizations are exempt from corporate income tax.

Additionally, the civil code of Georgia defines the definition of nonprofit (non-commercial) entities/organizations: “organization, the aim of which is non-commercial, the primary motivational factor of which is not gaining profit, represents a non-commercial entity of public law”. Despite the fact that the non-commercial entity cannot, by default, oriented on commercial activity, it can engage in auxiliary economic activity. Profit gained from such activities should be used for achieving the ultimate aims of the entity and cannot be divided among or used by the founders, members, donors or the management of the entity.

Despite the fact that an entry about nonprofit entities and their exemption from taxes exists in the internal revenue code of Georgia, sheer existence on paper is not enough for the development of nonprofit hospitals in Georgia. As the nonprofit health care institutions in Georgia are underdeveloped, we can claim that there is a lack of motivation for the existence of such institutions. Further elaboration of tax benefits and privileges in the revenue code is necessary based on European experience. It is expedient to increase the role of nonprofit hospitals on Georgia's health care market.

Types of owners of hospitals in Georgia

According to data from 2013, 88,6% of the hospitals are private for-profit, among which 41,1% is owned by insurance companies, 29,1% by individuals, 18,4% by other types of companies and 8,2% is state-owned [9]. Mostly specific medical institutions and psychiatric establishments are state-owned.

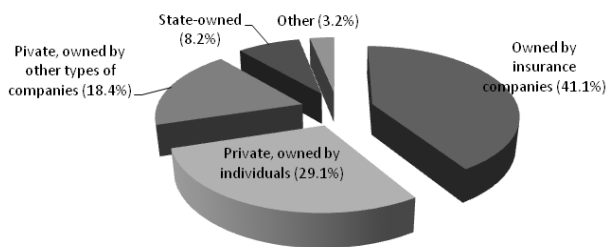


Fig. 2. *Forms of Ownership of Hospitals in Georgia*

Source: *Hospital Sector in Georgia. Transparency International – Georgia, Tbilisi. 2012*

More than 80% of hospitals are owned by three private insurance companies (Aldagi, GPI- holding, and Aversif/alfa). Private Insurance Company Aldagi owns 49% of the hospitals. Insurance Company GPI-holding owns 25% of hospitals. Insurance Company Alfa owns 17% of hospitals [9].

It is important to take note of the following problems of the health care sector of Georgia: Most hospitals have fewer than 50 beds (34% of the hospitals have between 11-20 beds; 17% - between 21-30; 41% - between 41-50). According by international experience, a hospital with fewer than 50 beds cannot become for-profit. It is equally important to highlight that certain types of health care services are not profitable, thus the owners of the hospitals have less interest to fund expensive services. Therefore, insurance companies that own hospitals may not bear expenses for such types of medical service.

Besides the above-mentioned forms of ownership of health care institutions, public-private partnership is also widespread in developed countries. Such ownership represents a partnership between the state and private owners aimed at reaching the priority aims of development of the health care system by dividing yield, costs and risks among themselves based on long-term, voluntary decisions. One of the forms of such a partnership is leasing the state property. In such cases, the state leases the buildings and facilities, as well as the equipment that it does not use to a private business.

It is worth noting that a public-private partnership in the health care system is being planned. Private enterprises will be obliged to co-operate with the state and manage, own and operate the hospitals based on the public-private partnership principle. Due to lack of legal base, the Ministry of Economy is currently working on the new legislation dealing with this matter.

Conclusion. Therefore, unlike regular markets, the health care market demanded the existence of different forms of ownership, which comprises private nonprofit, private for-profit, state-owned, as well as public-private partnership organizations. The first steps taken towards public-private partnerships in Georgia are definitely a positive signs. However, it is necessary to promote other forms of ownership as well, particularly nonprofit health care organizations. On Georgian health care market the non-profit hospitals are few. It seems that there is no sufficient motivation for function of non-profit hospitals. Despite the fact that Tax Code envisages tax benefits, it's only on the paper and doesn't provide maximum result. Different forms of ownership of the medical organizations will increase the competition between different forms of ownerships, which will improve access to health care services. Most importantly, this will bring Georgia closer to the experience of the European countries.

REFERENCES

1. American Hospital Association. Hospital Statistics, 2012. Chicago: AHA.
2. Asatiani, M., Verulava T.. Georgian Welfare State: Preliminary Study Based on Esping-Andersen's Typology. *Economics and Sociology* 2017; 10(4): 21-28.
3. Davies P. Hospital Chains Sued over Billing: Alabama Lawyer Claims Companies Inflated Profit by Overcharging Uninsured. *The Wall Street Journal* 2004; 8(6): B2.
4. Feldstein Paul J.. *Health Policy Issues: An Economic Perspective*. Sixth Edition Health Administration Press: 2015.
5. Folland S., Goodman A., Miron S.. *The economics of health and health care*. New Jersey: 2007.
6. Horwitz J. Making Profits and Providing Care: Comparing Nonprofit, For-Profit, and Governmental Hospitals. *Health Affairs* 2005; 24(3): 790-801.
7. Lagnado L. HHS Chief Scolds Hospitals for Their Treatment of Uninsured. *The Wall Street Journal* 2004; 2(20): A1.
8. Sloan F. Not-for-Profit Ownership and Hospital Behavior. *Handbook of Health Economics*, vol. 18. New York North-Holland Press: 2000; 1141-73.
9. Verulava T.. *Forms of Ownership of Medical Organizations. World Practice and Georgia. Strategic Plan Georgia 2020 – Strengthening Public Involvement*. Tbilisi: 2016.
10. Verulava, T., Jorbenadze, R., Barkalaia, T. Introduction of universal health program in Georgia: Problems and Perspectives. *Georgian Medical News* 2017, 262 (1): 116-120.
11. Verulava, T., Maglakelidze, T. Health Financing Policy in the South Caucasus: Georgia, Armenia, Azerbaijan. *Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences* 2017; 11(2): 143-150.

SUMMARY

THE ROLE OF NON-PROFIT ORGANIZATIONS IN HEALTHCARE SYSTEM: WORLD PRACTICE AND GEORGIA (REVIEW)

Verulava T., Jorbenadze R., Dangadze B.

*Health Policy and Insurance Centre, Ilia State University;
G. Chapidze Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

The health care market is substantially different from other areas of the economy and therefore the behavior of health care providers operating in the health care market is different, which is mainly related to the form of ownership. If the market is mainly characterized by the pursuit of maximum profit, medical services market has for some public good features. Because of this, non-profit hospitals in western countries are considered as an alternative form of commercial hospitals. The purpose of the research was to study the role of not-for-profit hospitals, and in this regard examine the situation of the medical market in Georgia.

The existing literature about non-profit hospitals, relevant legislation and statistical data, scientific articles, and other related works.

The majority of the hospitals in Georgia represent profitable (commercial) organizations. 41,1% of the hospitals owned by private insurance companies, 29,1% by individuals, 18,4% by other types of companies, 3,2% by other forms and 8% is state-owned. In contrast to this, more than 50% of the healthcare system of West Europe as well as USA is composed of non-profit (commercial) hospitals.

In Georgia there is no sufficient motivation for operating of hospitals as non-profit organizations. It is necessary to further adjust tax benefit in the Tax Code of Georgia and share European experiences. It is reasonable to increase the role of non-profit hospitals on the health care market that will increase accessibility to healthcare services for population and moreover. It will bring Georgian healthcare system close to the experience of civilized world.

Keywords: Healthcare, Non-profit Hospital, Commercial Hospitals, Ownership.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ НЕКОММЕРЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: МИРОВАЯ ПРАКТИКА И ГРУЗИЯ (ОБЗОР)

Верулава Т.Н., Джорбенадзе Р.А., Дангадзе Б.Б.

Институт здравоохранения и страхования, Государственный Университет Илиа; Центр неотложной кардиологии им. Г. Чапидзе, Тбилиси, Грузия

Рынок здравоохранения существенно отличается от других областей экономики. Поведение поставщи-

ков медицинских услуг различается в зависимости от формы собственности. В случае, когда рынок характеризуется стремлением к максимальной прибыли, на рынке медицинских услуг некоторые из них имеют черты общественных благ. Ввиду чего некоммерческие больницы в западных странах рассматриваются как альтернативная форма коммерческих больниц.

Целью исследования явилось определение роли некоммерческих больниц на медицинском рынке в Грузии.

Проанализирована ретроспективная и текущая литература и статистические данные касательно деятельности некоммерческих больниц.

Большинство больниц в Грузии являются прибыльными (коммерческие) организациями. 41,1% больниц принадлежат частным страховым компаниям, 29,1% - физическим лицам, 18,4% - различным компаниям, 8% - государству 3,2% - другие формы. В Западной Европе и США более 50% больниц являются некоммерческими.

Следует отметить, что в Грузии нет достаточной мотивации для работы больниц в качестве некоммерческих организаций. Необходимо использование налоговых льгот в налоговом кодексе Грузии и европейского опыта. Разумно увеличить роль некоммерческих больниц на рынке здравоохранения, что облегчит доступность услуг здравоохранения для населения и приблизит систему здравоохранения Грузии к опыту цивилизованного мира.

რეზიუმე

არამომგებიანი საავადმყოფოების როლი ჯანდაცვის სისტემაში: მსოფლიო გამოცდილება და საქართველო (მიმოხილვა)

თ. ვერულავა, რ. ჯორბენაძე, ბ. დანგაძე

ჯანდაცვისა და დაზღვევის ინსტიტუტი, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, აკად. გ. ჩაფიძის სახ. გადაუდებელი კარდიოლოგიის ცენტრი, თბილისი, საქართველო

ჯანდაცვის ბაზარი არსებითად განსხვავდება ეკონომიკის სხვა სფეროებისაგან, განსხვავებულია ჯანდაცვის ბაზარზე მოქმედი სამედიცინო მომსახურების მიმწოდებელთა ქცევაც, რაც უმთავრესად დაკავშირებულია მესაკუთრების ფორმასთან. თუ ჩვეულებრივი ბაზრისთვის დამახასიათებელია მაქსიმალური მოგებისაკენ სწრაფვა, სამედიცინო ბაზარზე გარკვეული სერვისები საზოგადოებრივი სიკეთის ნიშნებით ხასიათდებიან. დასავლეთის ქვეყნებში არაკომერციული საავადმყოფოები წარმოადგენენ კომერციული საავადმყოფოების ალტერნატიულ ფორმას. კვლევის მიზანს წარმოადგენს არამომგებიანი საავადმყოფოს როლის და ამ მხრივ საქართველოს სამედიცინო ბაზარზე არსებული

მდგომარეობის შესწავლა. კვლევის პროცესში გამოყენებული იყო არამომგებიანი საავადმყოფოების შესახებ არსებული რეტროსპექტული და მიმდინარე ლიტერატურის წყაროები, შესაბამისი კანონმდებლობა და სტატისტიკური მონაცემები.

2013 წლის მონაცემებით, საქართველოში არსებული საავადმყოფოების უმრავლესობა წარმოადგენს მომგებიან ორგანიზაციებს; საავადმყოფოთა 41,1% ეკუთვნის სადაზღვევო კომპანიებს, 29,1% - ფიზიკურ პირებს, 18,4% - სხვადასხვა კომპანიებს, 3,2% - მესაკუთრეობის სხვა ფორმებს, სახელმწიფოს - მხოლოდ 8%. დასავლეთ ევროპის და აშშ-ის ჯანდაცვის სისტემაში არამომგებიანი საავადმყოფოები შეადგენენ 50%-ზე მეტს.

ავტორებს გამოტანილი აქვთ დასკვნა, რომ საქართველოში არ არსებობს საავადმყოფოების არამომგებიანი სახით ფუნქციონირების საკმარისი მოტივაცია. აუცილებელია საგადასახადო კოდექსში გათვალისწინებული იყოს საგადასახადო შეღავათების შემდგომი დახვეწა და ევროპული გამოცდილების გაზიარება. მიზანშეწონილია არამომგებიანი საავადმყოფოების როლის გაზრდა საქართველოს სამედიცინო ბაზარზე, რაც მოსახლეობისათვის ხელმისაწვდომს გახდის ჯანდაცვის მომსახურებას და უზრუნველყოფს საქართველოს ჯანდაცვის სისტემის დაახლოებას ცივილიზებული სამყაროს გამოცდილებასთან.

* * *