



Sciences of Europe

VOL 2, No 47 (2020)

Sciences of Europe
(Praha, Czech Republic)

ISSN 3162-2364

The journal is registered and published in Czech Republic.
Articles in all spheres of sciences are published in the journal.

Journal is published in Czech, English, Polish, Russian, Chinese, German and French.

Articles are accepted each month.

Frequency: 12 issues per year.

Format - A4

All articles are reviewed

Free access to the electronic version of journal

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Chief editor: Petr Bohacek

Managing editor: Michal Hudecek

- Jiří Pospíšil (Organic and Medicinal Chemistry) Zentiva
- Jaroslav Fährnich (Organic Chemistry) Institute of Organic Chemistry and Biochemistry Academy of Sciences of the Czech Republic
- Smirnova Oksana K., Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of History (Moscow, Russia);
- Rasa Boháček – Ph.D. člen Česká zemědělská univerzita v Praze
- Naumov Jaroslav S., MD, Ph.D., assistant professor of history of medicine and the social sciences and humanities. (Kiev, Ukraine)
- Viktor Pour – Ph.D. člen Univerzita Pardubice
- Petrenko Svyatoslav, PhD in geography, lecturer in social and economic geography. (Kharkov, Ukraine)
- Karel Schwaninger – Ph.D. člen Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava
- Kozachenko Artem Leonidovich, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of History (Moscow, Russia);
- Václav Pittner -Ph.D. člen Technická univerzita v Liberci
- Dudnik Oleg Arturovich, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Department of Physical and Mathematical management methods. (Chernivtsi, Ukraine)
- Konovalov Artem Nikolaevich, Doctor of Psychology, Professor, Chair of General Psychology and Pedagogy. (Minsk, Belarus)

«Sciences of Europe» -

Editorial office: Křižíkova 384/101 Karlín, 186 00 Praha

E-mail: info@european-science.org

Web: www.european-science.org

CONTENT

ARCHITECTURE

Chekaeva R., Chekaev M.

FEATURES OF RESIDENTIAL BRICK ARCHITECTURE OF
THE CITY OF KOSTANAY XIX BEGINNING OF THE
TWENTIETH CENTURIES 3

BIOLOGICAL SCIENCES

Vorobeva T., Dementieva E.

FEATURES OF THE INFLUENCE OF THE EDUCATIONAL
PROCESS ON THE FORMATION OF ADAPTIVE
REACTIONS IN STUDENTS IN HIGHER EDUCATION 7

Hetsko N., Kyryliv M., Bekus I., Krynytska I.

FEATURES OF THE ANTIPROTEASE INHIBITORY
POTENTIAL OF BLOOD SERUM IN RATS UNDER THE
SECONDHAND TOBACCO SMOKE EXPOSURE
COMBINED WITH PROLONGED ADMINISTRATION OF
MONOSODIUM GLUTAMATE 10

Yaremchuk O.

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF AMINOGLUTAMIN IN
BRAIN DAMAGE MECHANISMS OF THE PREGNANT
BALB/C MICE WITH ANTIPHOSPHOLIPID
SYNDROME 14

EARTH SCIENCES

Masikevich Yu., Tyuleneva V., Masikevich A.

ATMOSPHERIC AIR CONDITION AS A POPULATION
HEALTH INDICATOR 19

MEDICAL SCIENCES

Sierkova V., Lilevska A., Savytska O.

BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND ENDOGENIC
DESTRUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND WITH
JOINING OF CORONARY HEART DISEASE 24

Griazov A., Gryazov A., Medvedovskaya Yu.

RAPID RESPONSE WITH USE IN RADIOSENSITIZER OF
STEREOTACTIC RADIOSURGERY IN THE TREATMENT
OF BRAIN METASTASES POSTERIOR FOSSA 28

Gudarian Yu.

THE DYNAMICS OF HEMODYNAMIC CHANGES IN
PATIENTS WHO HAD A COURSE OF ISCHEMIC STROKE,
WITH DIFFERENT MANIFESTATIONS OF
NEUROPSYCHOLOGICAL DISORDERS IN THE
RECOVERY PERIOD 34

Demchenko V., Shchukin D.,

Harahaty A., Shus A.

FEATURES OF SURGICAL TECHNIQUE OF URETERAL
RECONSTRUCTION USING A TUBULARIZED PELVIS
FLAP 38

Kazbekova G., Malgazhdarova B.

EFFICIENCY OF IMMUNOPROPHYLAXIS OF HEPATITIS B
IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN 44

***Mishlanov V., Katkova A., Bekker K.,
Koshurnikova E., Buldakov I.***

REMOTE ACCESS COUNSELING WITH PRELIMINARY
APPLICATION OF THE AUTOMATED SYSTEM
"ELECTRONIC POLYCLINIC" AND WITHOUT IT 46

Maiborodina D.

ALTERNATIVE CHANGES OF LIPIDS OF BLOOD AND
SALIVA IN PATIENTS WITH GENERALIZED
PERIODONTITIS WITH OBESITY BACKGROUND 50

Reshetnyk L., Antonenko M., Zelinska N.

GENERALIZED PARODONTAL DISEASES AND
ANOREXIA NERVOSA: CLINIC - LABORATORY
PARALLELS 53

Salimova G., Najmutdinova D., Razakova F.

DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE:
CURRENT VIEWS ON THE PROBLEM 58

VETERINARY SCIENCES

Bazilbaev S., Yerezhepova M.

MISCELLANEOUS POULTRY FOOD AND BIOLOGICAL
VALUE COMPARATIVE STUDIES 61

ARCHITECTURE

ОСОБЕННОСТИ ЖИЛОЙ КИРПИЧНОЙ АРХИТЕКТУРЫ КОСТАНАЯ XIX - XX ВЕКОВ

Чекаева Р.У.

кандидат архитектуры, профессор

Чекаев М.Г.

к. т. н., доцент ЕНУ им Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Казахстан

FEATURES OF RESIDENTIAL BRICK ARCHITECTURE OF THE CITY OF KOSTANAY XIX BEGINNING OF THE TWENTIETH CENTURIES

Chekaeva R.

candidate of architecture, professor

Chekaev M.

Ph.D., Assoc. Eurasian National University L.N. Gumilyov, Nur-Sultan, Kazakhstan

АННОТАЦИЯ

Статья представлена, как результат научного исследования г. Костаная для выявления архитектурных памятников кирпичной застройки, установления стилистической принадлежности зданий, определение их значимости в сохранении исторического облика города. Новизной данного исследования является их комплексное изучение, фиксации (обмеры, фотофиксация, зарисовки) и систематизации зданий, для взятия их под государственную охрану и учет.

ABSTRACT

The article is presented as a result of a scientific study of the city of Kostanay to identify architectural monuments of brick buildings, establish the stylistic affiliation of buildings, determine their significance in preserving the historical appearance of the city. The novelty of this study is their comprehensive study, fixation (measurements, photographs, sketches) and the systematization of buildings, for taking them under state protection and accounting.

Ключевые слова: купеческий дом, модерн, эклектика, кирпичный стиль, ризалит, пилястра.

Keywords: merchant house, modern, eclecticism, brick style, risalit, pilaster.

Постановка проблемы – выявление объектов каменной архитектуры в г. Костанай; определение закономерностей развития каменного зодчества; определение принципов сложения архитектурно-художественного облика и планировочной структуры каменной застройки и значимости каменной застройки в сохранении исторического облика города.

Впервые проводится подробное изучение зданий, анализ и классификация особенностей застройки, в оборот вводятся не опубликованные ранее архивные, графические материалы (натурные обмеры).

Новизна настоящего исследования заключается в комплексном изучении, фиксации и систематизации, сохранившихся жилых и общественных зданий кон. XIX - нач. XX века. В 60-е годы XIX века прослеживается подъем строительной деятельности в Казахстане в связи с присоединением Казахстана к России. Многие города Северного Казахстана возникли на базе военных укреплений, которые состояли из: крепости, казачьей станицы и самого города имеющего зачастую прямоугольную сетку улиц [1]. Город Костанай возник, как Кустанайский (Николаевский) уезд в 1869 году на реке Тобол. Костанай отличается удобным размещением, развивался интенсивно по плану. Центральная часть города под индивидуальное строительство не отводилась, поскольку здесь планировалось возводить общегородские постройки: уездное

управление, больницу, казармы, базарную площадь и прочее. В 90-е годы окончательно завершается процесс превращения Костаная в административный, экономический и культурный центр края. С 1 октября 1893г. он получает официальный статус города с наименованием «Николаевск». К началу XX века это был город с уже сложившейся инфраструктурой - школами, торговыми рядами, складами, магазинами.

Целью данного исследования является выявление и исследование региональных особенностей и исторического наследия города Костанай. Большое значение для изменения внешнего облика города имело строительство в первой половине XIX в. жилых и общественных зданий.

Основная часть. В дореволюционный период начинается активное развитие архитектуры каменных жилых и общественных зданий Костаная. Кирпичная архитектура зданий Костаная формируется на базе приемов, которым характерно использование кирпича в виде основного строительного и декоративного материала, из которого выполнены декоративные элементы, такие как: наборная колонна, ширинка, карниз, арка, поребрик, фронтоны, бегунцы, волюта, сухарики, наличники, сандрики, гирька, замковый камень, архивольт, рустика или рустованные лопатки. Декоративным элементам, выполненным из кирпича строители уделяли особое внимание, их комбинации, которые позволяли создать удивительную и неповторимую пластику

фасадов. Кирпичным зданиям свойственна индивидуальность, практичность в эксплуатации в условиях резко континентального климата Казахстана и по цене они были относительно не дорогими. В строительстве этих домов использовались местные строительные материалы. Мастера города Костаная выбрали «Сибирский стиль», в основном объекты одно - двух этажные, строились качественно, и по сей день своим видом радуют горожан. Костанай в то время интенсивно разрастался, как «Русский Чикаго» [2].

Примером комплексного подхода в организации не просто дома, а и прилегающей территории,

является жилой дом купца Сенокосова построенного в конце XIX – начале XX веков, который расположен по ул. Алтынсарина, дом 128 (Рис.1). Первоначальное функциональное назначение объекты - жилое здание. Дом принадлежал известному Кустанайскому торговцу Сенокосову. В этом примере местные мастера выработали свой «кустанайский» вариант «кирпичного сибирского стиля». Его особенностью было то, что фасады двухэтажного здания из жжёного кирпича, не имели унылых глухих стен. Стены украшены фигурной кладкой кирпича, карнизами, ложными окнами, башенками, декоративными вазонами. Высота здания – 8,5 м. (Рис.2).



Рис. 1 Дом купца Сенокосова по ул. Алтынсарина, дом 128, конца XIX – начала XX веков современный вид.



Рис. 2 Общий вид со стороны центральных ворот.



Рис. 3 Оформление в кирпичном стиле торговых рядов. Фотография 2016 г.



Рис. 4 Декоративное оформление калитки.

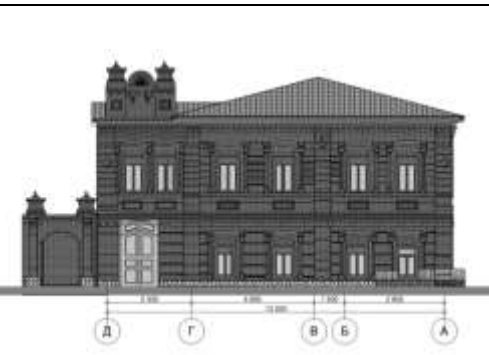
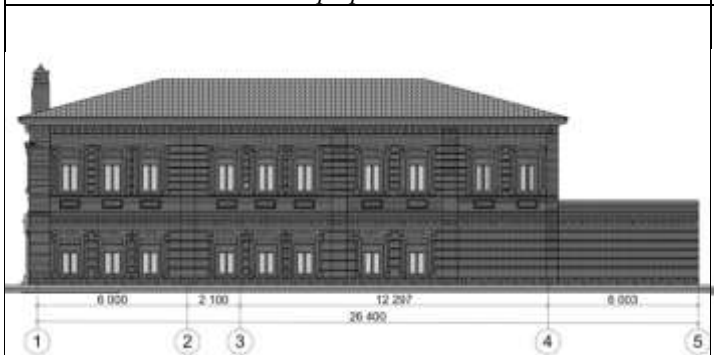


Рис. 5 Фасады в осях 1-5 и в осях Д-А.

Здание купца Сенокосова в плане прямоугольное с кирпичной пристройкой со стороны дворового северо-восточного фасада. Во внутренней структуре дома комнаты не проходные, имеют функциональную связь через коридор с холлом, где находится лестница. В доме предусмотрены два входа на улицу и во двор. У дома большое дворовое пространство, есть вплотную примыкающий к стене массивный кирпичный забор, решенный в едином стиле с домом (Рис.3). Луковичная арка ворот для пешеходов декорирована поребриком – кладкой, при которой один ряд кирпичей укладывается под углом к наружной поверхности стены (Рис.4). Невысокий кирпичный цоколь доходит до

уровня окон первого этажа. Окна двойные, двухстворные, перекрытия деревянные. На фасадах применены характерные для русской народной архитектуры приемы: вертикальное членение лопатками в местах сопряжения стен и горизонтальное деление профилированными тягами и рустом. Для «кирпичного стиля» характерна замена лепных украшений и штукатурки декором из неоштукатуренного кирпича. Здание было хорошо сохранено, и безусловно имеет историческую ценность (Рис.5).

Дом промышленника Столя (ранее Архипова), конца XIX века, находится по ул. Касымханова (первоначальное название улицы – Ломачевская,

затем Повстанческая) дом 59 (Рис.6). Первоначально было жилое здание, но использовалось оно, как торговое заведение. Здание было построено из-

вестным Кустанайским купцом и промышленником Архиповым. Он вел мучную и бакалейную торговлю в Кустанае.



Рис. 6 Дом промышленника Столя конец XIX века. Фотография 2016 года.



Рис. 7 Вид улицы. Фотография 50-х годов.



Рис. 8 Дом промышленника Столя. Главный фасад, в осях 1-5
Пример декоративное оформление фасада и оконных проемов.

Существует предположение, что с 1905 по 1910 год здание принадлежало промышленнику Столю, который выкупил здание после банкротства Архипова. С 1910 по 1917 год здесь размещался оптовый казенный (государственный) винный магазин «Центрспирт» (Рис.7). Архитектура здания решена в «кирпичном стиле». Главный фасад здания из обожжённого красного кирпича, декорирован белыми вертикальными членениями лопатками, сандриками и сухариками в единой композиции над окнами и входом (Рис.8). Под оконным проемом в поясе расположены прямоугольные ширинки. Декоративные элементы кирпичной кладки на данный момент, выделены белым цветом на фоне стены из обожжённого красного кирпича, что усиливает их композиционное значение. В архитектуре модерна города Костаная прослеживается интерпретация стиля в соответствии с региональными особенностями, которому характерно: стремление к простоте, строгости, умеренной декоративности. Горюнов В.С. и Тубли М.П. охарактеризовали состояние стиля модерн на период до 1911 года как третий этап его развития, который характеризуется постепенным отходом от декоративности и «стремлением к простоте, строгости, последовательному изучению строительной техники» [4]. Принципы стиля «модерн» в архитектуре Костаная, базировались на применении характерных для данного региона элементов, таких как: галереи или коридоры, декоративное оформление стен, оконных проемов и входной группы. Наиболее выразительно элементы

стиля модерн прослеживаются в архитектуре жилых зданий Костаная [5]. Модерн Костаная развивался под влиянием «северного модерна», каждый регион привносит интерпретации в архитектуру стиля, которые и придают индивидуальность, выделяя его среди других регионов.

Закключение

Все объекты города Костаная конца XIX начала XX веков имеют сугубо функциональное назначение: культовые, жилые дома, школы, промышленные предприятия, общественные здания. В архитектуре применялся «кирпичный сибирский стиль». Особенностью данного стиля является использование фигурной кладки кирпича, активное декорирование фасадов. В оформлении фасадов применялись: русты, пилястры, ризалиты, сухарики, опоясывающие карнизы, ширинки, декоративно оформленные наличники, сандрики, коруны, замки, наборные колонны, поребрики и т.д. Кирпичные здания наиболее экологичны, потому как кирпич производится из природных компонентов, что гарантирует объекту благоприятный микроклимат, а жильцам – полную безопасность. Конструктивные особенности кирпича, как строительного материала и желание увеличить ширины перемычки окна привело к введению в кладку разгрузочных арок и применению перемычек, обладающих большой несущей способностью – лучковых. При большой ширине помещений общественного здания нужно было увеличивать несущую способность простенков. Для этого с наружной стороны устраивались пилястры, лопатки, контрфорсы. Так

конструктивно-технологические качества материала определили характерные черты "кирпичного" стиля.

Стилистические особенности приведенных примеров подтверждает, что стиль модерн так же активно применялся в решении архитектурных задач, как в жилых купеческих домах, так и в строительстве общественных зданий города Костаная. А также стиль эклектика в архитектуре города прослеживается во многих объектах как в отдельно взятых элементах, так и в решении всего объекта в целом, ей свойственно соединение в едином композиционном решении элементов разнородных стилей. И если говорить в целом то в кирпичных постройках общественного и жилого назначения конца XIX - начала XX города Костаная, прослеживается рационалистическое течение эклектики, данным объектам свойственна сдержанность в выборе декоративных элементов и лаконичность колористического решения.

В процессе изучения, исследования историко-архитектурных памятников происходит понимание взаимосвязи художественного образа каждого здания, его конструктивных особенностей. Каждый элемент многофункционален, так, как и украшает здание, и усиливает его, одновременно, придавая ему неповторимость.

Таким образом, в результате были достигнуты поставленные цели: подобрана и систематизирована информация об истории архитектурных памятников, исследованы конструктивные характеристики; детально изучены многофункциональные атрибуты конструктивных элементов с точки зрения декоративных свойств; определена принадлежность архитектуры каждого памятника к определенному архитектурному стилю.

Литература

1. Бекмаханов Е.Б. Присоединение Казахстана к России. - Москва, 1957. - 340 с.
2. Тернов И.К. «Костанайская область: прошлое и настоящее» часть 1. Костанай, 2003 г.
3. Здоровец Н. Истории купеческих особняков. Архивист-историк/Наша газета/ 28.03.2017 <http://www.ng.kz/modules/newspaper/article>
4. Горюнов В.С., Тубли М. П. Архитектура эпохи модерна. М. - Стройиздат, 1992, 360 с
5. Чекаева Р.У., Хван Е.Н., Семенюк О.Н., Ревтова В.В. «Памятники кирпичной архитектуры (Петропавловск и Костанай - дореволюционный период» Монография книга 2. / – Астана: ТОО Мастер По, 2017– 93 с.

BIOLOGICAL SCIENCES

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА ФОРМИРОВАНИЕ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ У ОБУЧАЮЩИХСЯ В ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ

Воробьева Т.Г.

Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского г. Омск, профессор

Дементьева Е.В.

Омский государственный педагогический университет, г. Омск, доцент

FEATURES OF THE INFLUENCE OF THE EDUCATIONAL PROCESS ON THE FORMATION OF ADAPTIVE REACTIONS IN STUDENTS IN HIGHER EDUCATION

Vorobeva T.

Omsk state University. F. M. Dostoevsky, Omsk, Russia

Dementieva E.

Omsk state pedagogical University, Omsk, Russia

АННОТАЦИЯ

В статье проведен анализ состояния сердечно - сосудистой и дыхательной систем у обучающихся с помощью физиологических методов. В обследовании приняли участие 47 студентов. Изучены физиологические параметры системы периферического кровообращения, состояние сердечно-сосудистой системы по показателям артериального давления у обучающихся Омского государственного педагогического университета. Наличие функциональных изменений сердечно-сосудистой системы свидетельствуют о тесной взаимозависимости исследуемых показателей и могут быть использованы в качестве экспресс-диагностики для определения компенсаторно-приспособительных механизмов состояния организма, находящегося в условиях влияния стресс-факторов.

ABSTRACT

The article the analysis of adaptive response of the cardiovascular and respiratory systems among students with the help of physiological methods. The survey was attended by 20 students, residing in different regions of Russia. The studied physiological system parameters of peripheral blood circulation, a healthy cardiovascular system for blood pressure in students of Omsk state pedagogical University. The presence of functional changes of the cardiovascular system showed a close interdependence of the studied parameters and can be used as Express-diagnostics for the determination of compensatory-adaptive mechanisms of the body, under the influence of stress factors.

Ключевые слова: адаптация, физиологические параметры, студенты, сердечно-сосудистая система.

Keywords: adaptation, physiological parameters, students, cardiovascular system.

Актуальным вопросом в изучении проблем адаптивного поведения обучающихся к учебному процессу является определение этапов сформированности адаптации в период обучения в высшей школе. Формирование этапов адаптации в процессе обучения в высшем учебном заведении в настоящее время стало актуальным. Адаптация к учебному процессу в высшем учебном заведении является процессом социализации индивидуума в образовательном пространстве. Интегральным маркером функционального состояния организма является сердечно-сосудистая система, поэтому изучение состояния основных показателей этой системы позволит расширить представления об адаптивных процессах, происходящих в период обучения [1,8,9].

Целью настоящего исследования является оценка адаптивных реакций сердечно-сосудистой системы у обучающихся на младших и старших курсах высшего учебного заведения.

Методы исследования

В обследовании приняли участие 20 обучающихся Омского государственного педагогического университета 1 курса и 27 обучающихся 4 курса (девушки). Изучаемые физиологические параметры: измеряли артериальное давление по методу

Короткова и рассчитывали следующие параметры: артериальное давление систолическое, артериальное давление диастолическое, минутный объем крови, систолический объем, двойное произведение, коэффициент выносливости, коэффициент экономичности кровообращения и коэффициент эффективности адаптации [4].

Результаты и их обсуждение

Изменение адаптивных возможностей организма человека в период обучения приводит к перестройке в функционировании системных показателей организма человека, индикатором этого являются функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, показатели эффективности адаптивных процессов и энергетические затраты организма на передвижение крови в сосудистом русле. Изменения функционирования центральных механизмов регуляции периферического кровообращения приводит к появлению сдвигов в системе гомеостаза. [5].

Анализ полученных результатов показал, что при изучении функционального состояния сердечно-сосудистой системы у обследованных обучающихся отмечена следующая динамика изучаемых показателей (таблица 1).

Таблица 1

Результаты исследования состояния сердечно-сосудистой системы обучающихся

Показатели состояния сердечно-сосудистой системы					
	4 курс	1 курс		4 курс	1 курс
Систолическое давление	101,5±17,1	100,6±19	Коэффициент выносливости	24,5	23,4
Диастолическое давление	70,1 ±13,9	66,9±11	коэффициент экономичности кровообращения	2420,9	2665,6
Частота сердечных сокращений	77,1 ±15,1	79,1±17,1	двойное произведение	54,0	52,9
Ударный объем	61,5±12,1	67,7±15,1			
Минутный объем крови	4744,7±930,3	5900±910			
Коэффициент эффективности адаптации	2,59±0,50	3,4±0,61			

Артериальное давление, как один из наиболее важных показателей периферической гемодинамики проявляет тенденцию к изменениям изучаемых значений в пределах статистических погрешностей у обучающихся первого курса: величины систолического давления у 25% (95,6±4,78) обследованных снижены, диастолического у 60% (67,6±3,38) снижены в группах обследованных. Минутный объем крови находится в пределах физиологических нормативов, коэффициент выносливости незначительно снижен, как и показатель отражающий работу сердечной мышцы, коэффициент эффективности адаптации указывает на незначительное напряжение механизмов адаптации.

У обучающихся 4 курса у 7,6% обследованных: систолическое давление – 134±33,5, диастолическое давление – 82±16,0, коэффициент эффективности адаптации – 2,9±0,56. Повышение артериального давления обучающихся связано с увеличением учебной нагрузки, которая возникает на последних курсах. Значения минутного объема крови снижены, что скорее всего, связано с наличием артериальной гипотензии, коэффициент экономичности кровообращения незначительно снижен. Коэффициент эффективности адаптации у обследованных свидетельствует о наличии напряжения механизмов адаптации, что, по-видимому, обусловлено наличием психоэмоциональной напряженности при подготовке выпускной квалификационной работы.

Адаптивные возможности функциональных систем организма обучающихся изменяются в процессе учебной нагрузки, индикатором этого являются показатели системы периферического кровообращения. Изменения функционирования центральных механизмов регуляции периферического кровообращения приводит к появлению сдвигов в системе гомеостаза.

В период обучения наиболее выражены изменения функционирования организма обучающегося, поскольку системы эмоционально-вегетативного реагирования испытывают напряжение и это может быть связано с влиянием учебного процесса. Регуляция уровня учебной нагрузки является реальной основой для целенаправленной активации функциональных резервов обучающихся, их твор-

ческих способностей, а также преодоление трудностей и психологических барьеров, возникающих в процессе обучения в высшем учебном заведении [6,7].

Необходимым условием согласно современным требованиям высшей школы является интенсификация процесса обучения, которая может приводить к увеличению учебной нагрузки и способствовать ухудшению умственной и физической работоспособности и состояния здоровья обучающихся. Основным условием успешности педагогической деятельности в вузе является адаптированность обучающихся к уровню учебной нагрузки, поэтому с целью восприятия новой информации и повышению работоспособности организма необходимо целесообразно организовывать обучение, так как механизмы адаптации обеспечивают возможность существования организма в постоянно меняющихся условиях внешней среды [2, 3].

Адаптированность с точки зрения современных физиологических представлений – комплекс неспецифических и специфических изменений организма в результате длительного, постоянного или периодически повторяющегося (в течение адаптационного периода) действия относительно неизменного по силе и специфике раздражителя, которое характеризуется стационарным и одновременно динамическим состоянием максимальной приспособленности к действию данного раздражителя всех систем организма. Изменение нагрузки во время учебного процесса является реальной основой для целенаправленной активации резервных возможностей человека, его творческих способностей, а также определения трудностей, возникающих в процессе учебной деятельности [6, 3].

Одним из основных свойств организма человека является уровень функциональных резервов организма человека, определяющим адаптивные возможности организма, которые постоянно поддерживают и определяют взаимодействие между организмом и средой. [8].

Анализ влияния учебной нагрузки на состояние сердечно-сосудистой системы показал, что одним из основных критериев функционального состояния системы кровообращения является уровень артериального давления, определяющий эффективность кровотока в тканях и быстро реаги-

рующий на все изменения функционирования системы кровообращения и организма в целом. Повышенное артериальное давление, а именно систолическое давление расценивается как проявление изменений в состоянии сердечно-сосудистой системы, на величине которого сказывается действие различных факторов среды [5]. Сдвиги артериального давления указывают на напряжение или нарушение регуляторных механизмов и являются одним из ценных диагностических критериев для раннего распознавания артериальной гипертензии [6, 7, 8].

Анализ результатов проведенных исследований показал, что формирование адаптивных механизмов у обучающихся, обусловлены спецификой влияния учебного процесса на организм индивидуума и внутренней детерминированностью функциональных систем организма.

Таким образом, появление в среде обучающихся с пониженным и повышенным артериальным давлением связано с эмоциональной перестройкой организма и адаптацией его к учебному процессу, о чем свидетельствуют и литературные данные [1,2]. Изменения периферической гемодинамики, характеризующееся наличием варибельности значений систолического и диастолического давления, частоты сердечных сокращений, коэффициента экономичности кровообращения, коэффициента выносливости и коэффициента эффективности адаптации, что указывает на изменения регуляторных нервно-гуморальных механизмов в период влияния учебной нагрузки. Состояние системы периферического кровообращения, лежащего в основе возникновения напряжения сердечно-сосудистой системы, позволяет выделить обучающихся с низкими и высокими функциональными и адаптационными резервами системы кровообращения, совершенствовать организацию проведения учебных занятий и способствовать улучшению качества здоровья и жизни человека.

Литература

1. Архипова Н.Н. Артериальная гипотензия у детей и подростков / Н.Н. Архипова // Практическая медицина. – 2008. – № 28. – С. 63-65.
2. Виноградова А.А. Адаптация студентов младших курсов к обучению в вузе / А.А. Виноградова // Образование и наука. Известия Уральского отделения Российской академии образования. – 2008. – № 3. – С. 37-48.
3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. – М.: Дело, 1993 – 138 с.
4. Медведев М.А. Оценка физического здоровья взрослых и детей методом индексов / М.А. Медведев, В.Б. Студницкий // Томск: ООО «Печатная мануфактура», 2008. – 199 с.
5. Наймушина А.Г. Психофизиологические механизмы экологической адаптации // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 6. – С. 76-81; URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=8960>
6. Соловьёв А.В. Психофизиологическая адаптация лиц операторского профиля, подвергающихся воздействию ускорений Кориолиса / А.В. Соловьёв, Л.П. Макарова // Молодой ученый. — 2014. — №2. — С. 353-356.
7. Степанова И.П. Особенности адаптации студентов младших курсов медицинского вуза / Степанова И.П., Воробьева Т.Г., Мугак В.В., Шалыгин С.П., Сукач Л.И. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/128-22515>
8. Сердюк И.В. Результаты изучения показателей артериального давления у студентов / И.В. Сердюк // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2012. – № 1. – С. 105-108.
9. Dragic O.A. Analysis of morphofunctional-changability of adolsent students in the environment of Ural Federal District / O.A. Dragic, C.A. Sidorova, E.A. Ivakina, S.V. Zobnina // Life Science Journal. – № 11(11s). – 2014. – P. 595-598.

ОСОБЕННОСТИ АНТИПРОТЕАЗНОГО ИНГИБИТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА СЫВОРОТКИ КРОВИ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ПАССИВНОМ КУРЕНИИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЙ ГЛУТАМАТА

**Гецько Н.В.,
Кирилив М.В.,
Бекус И.Р.,
Криницкая И.Я.**

*Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского
Министерства Здравоохранения Украины,
Тернополь, Украина*

FEATURES OF THE ANTIPROTEASE INHIBITORY POTENTIAL OF BLOOD SERUM IN RATS UNDER THE SECONDHAND TOBACCO SMOKE EXPOSURE COMBINED WITH PROLONGED ADMINISTRATION OF MONOSODIUM GLUTAMATE

*Hetsko N.,
Kyryliv M.,
Bekus I.,
Krynytska I.*

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine, Ternopil

АННОТАЦИЯ

В статье представлено изучение содержания ингибиторов протеиназ в сыворотке крови крыс при пассивном курении на фоне длительного введения натрий глутамата в возрастном аспекте. Установлено, что одновременное влияние табачного дыма и натрий глутамата у половозрелых крыс сопровождается снижением содержания α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП) на 38,9 % относительно контрольной группы, что на 16,6 % ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма и снижением содержания α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) на 26,6 % относительно контрольной группы, что на 16,5 % ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма. В возрастном аспекте интенсивность снижения содержания α_1 -ИП и α_2 -МГ преобладает у неполовозрелых крыс на 23,4 и 15,9 % соответственно.

ABSTRACT

The paper proves the study of the proteinase inhibitors content in blood serum of rats under the secondhand tobacco smoke exposure combined with prolonged administration of monosodium glutamate in the age aspect. It was found that the simultaneous effect of secondhand tobacco smoke and monosodium glutamate in mature rats is accompanied by a decrease in the content of α_1 - proteinase inhibitor (α_1 -PI) by 38.9 % vs control group, which is 16.6 % lower vs this index in case of isolated exposure to tobacco smoke. The content of α_2 -macroglobulin (α_2 -MG) decreased by 26.6% vs control group, which was 16.5% lower vs this index in case of isolated exposure to tobacco smoke. In the age-related aspect, the intensity of α_1 -PI and α_2 -MG content decreasing prevails in immature rats by 23.4 and 15.9 %, respectively.

Ключевые слова: пассивное курение, натрий глутамат, ингибиторы протеиназ.

Keywords: secondhand tobacco smoke, monosodium glutamate, proteinase inhibitors.

Современная медико-демографическая ситуация в Украине характеризуется тем, что страна вступила в качественно новый этап своего развития – депопуляцию. Такая ситуация происходит на фоне прогрессирующего распространения в стране пагубных вредных привычек. К ним относятся табакокурение, очень распространенное среди населения всех стран. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), табак ежегодно убивает более 8 миллионов человек во всем мире, из которых около 1,2 миллиона являются результатом пассивного курения [1]. В Европейском регионе, почти 0,7 миллиона смертей в год связаны с употреблением табака [2]. В Украине в результате курения ежегодно умирает около 120 тысяч человек [3].

Важными критериями являются ранний возраст начала курения и высокое распространение курения среди детей и подростков. Распространенность табакокурения среди европейских подростков является высокой, причем в некоторых странах (Чехия, Латвия, Литва) уровни распространения курения среди молодежи практически совпадают с уровнями курения среди взрослых [4, 5]. По результатам исследования поведения детей школьного возраста в отношении здоровья (HBSC) за 2013-2014 гг., доля мальчиков в возрасте 15 лет, курящих хотя бы один раз в неделю, колебалась в диапазоне от 5% в Армении до 51% в Гренландии. Доля девочек в возрасте 15 лет, курящих хотя бы один раз в 21 неделю, колебалась в диапазоне от 1% в Армении до 53% в Гренландии. Средний показатель по

всем странам, представленным в докладе, составил 12% для мальчиков и 11% для девочек [6]. Никотин, входящий в состав табака, вызывает сильную зависимость, особенно у детей, организм которых находится в процессе роста и развития и особенно чувствителен к негативным воздействиям различных факторов, в том числе и к воздействию табака [7].

В то же время отличительной особенностью современных пищевых технологий является использование пищевых добавок, которые выполняют технологические функции, улучшают органолептические свойства пищевых продуктов и не всегда являются безопасными для здоровья человека [8]. Одной из самых распространенных пищевых добавок как в Украине, так и в Европе есть натрий глутамат [9,10]. Реальная угроза одновременного поступления в организм табачного дыма и натрий глутамата придает изучению их сочетанного действия особую актуальность.

Целью данной работы было изучить влияние пассивного курения на фоне длительного введения натрий глутамата на содержание ингибиторов протеиназ сыворотки крови у крыс разного возраста.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 32 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 180-200 г, 32 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 60-80 г содержавшихся на стандартном рационе вивария. Каждая группа животных делилась на четыре подгруппы: I - контроль (n=8); II - крысы, которым моделировали пассивное курение (n=8); III - крысы, которым вводили натрий глутамат (n=8); IV -

крысы, которым моделировали пассивное курение на фоне введения натрий глутамата ($n=8$).

Моделировали «пассивное курение» путем помещения крыс в специально сконструированную камеру из оргстекла, в которой распределяли табачный дым. Задымление проводили путем сжигания двух сигарет «Прима серебряная (красная)» (смола - 10 мг/сиг, никотин - 0,8 мг/сиг). Испытуемые крысы проходили процедуру пассивного курения 2 раза в сутки по 30 минут. Продолжительность эксперимента составляла 30 дней [11, 12].

Крысам второй опытной группы в течение 30 дней внутрижелудочно вводили глутамат натрия в дозе 30 мг/кг, растворенный в 0,5 мл дистиллированной воды комнатной температуры [13]. Крысам третьей исследовательской группы моделировали пассивное курение и вводили глутамат натрия. Контролем была группа интактных животных.

Все манипуляции проводились с соблюдением принципов биоэтики в соответствии с положением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, Страсбург, 1986), Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (No 1759-VI від 15.12.2009р.) и Директивы Европейского Союза 2010/10/63 EU по экспериментам на животных.

Определение содержания α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в сыворотке крови проводили за методом [14], принцип которого заключается в том, что α_2 -МГ образует с трипсином активный комплекс, который является нечувствительным к действию ингибитора из бобов сои. При определении к сыворотке добавляют избыточные по отношению ко всем трипсинсвязывающим протеинам количества трипсина, чем обеспечивается полное насыщение α_2 -МГ энзимом. Избыток трипсина инактивируют соевым ингибитором, который полностью нейтрализует свободный трипсин и не действует на комплекс трипсина с α_2 -МГ, который обладает способностью расщеплять хромогенные субстраты, в частности

N-бензоил-DL-аргинин-пара-нитроанилид (БАПНА). Количество α_2 -МГ выражали в г/л. Определение содержания α_1 -ингибитора протеаз (α_1 -ИП) в сыворотке крови основано на способности α_1 -ИП подавлять гидролиз трипсином БАПНА [14]. В то же время трипсин в комплексе с α_2 -МГ способен расщеплять БАПНА. При определении к сыворотке добавляют избыточные по отношению ко всем трипсинсвязывающим протеинам количества трипсина. Содержание α_1 -ИП определяют по разнице между известным количеством трипсина и энзимом, оставшегося после его взаимодействия с ингибиторами сыворотки. Количество α_1 -ИП выражали в мкмоль/л.

Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью программного обеспечения Excel (Microsoft, США) и STATISTICA 6.0 (Statsoft, США). Принимая во внимание параметрическое распределение количественных характеристик

данные представляли в виде (Mean+SD) – среднее значение показателя + стандартное отклонение. Вероятность разницы значений между независимыми количественными величинами определяли по t-критерию Стьюдента. Изменения считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

В норме существует динамическое равновесие между протеолитическими энзимами и их ингибиторами [15]. Наличие в крови и тканях специфических протеинов (α_1 -ингибитора протеиназ, α_2 -макроглобулина, антитромбина III, α_2 -антиплазмина, α_1 -антихимотрипсина, интер- α -ингибитора трипсина, C1-инактиватора и др.), которые образуют комплексы с протеиназами, является важным звеном контроля за протеолизом [16].

α_1 -ингибитор протеиназ (α_1 -ИП) - кислотонестойчивый ингибитор, относится к белкам острой фазы. α_1 -ИП синтезируется в печени и имеет относительно низкую молекулярную массу (53–55 кДа). На долю α_1 -ИП приходится примерно 90 % от общей антипротеолитической активности в крови. Функциональная роль этого фактора определяется способностью ингибировать активность сериновых протеиназ. α_1 -ИП контролирует состояние свертывающей и фибринолитической систем, иммунных реакций, синтез и распад биологически активных белков, пептидов, гормонов. Период полураспада α_1 -ИП в организме – от 4 до 6 дней [15, 17].

При сравнении содержания ингибиторов протеолиза сыворотки крови у половозрелых и неполовозрелых крыс-самцов контрольных групп установлено более высокие значения у половозрелых крыс – преобладание содержания α_1 -ИП на 48,8 % ($p < 0,001$) и содержания α_2 -МГ - на 35,3 % ($p < 0,01$).

Содержание α_1 -ИП в сыворотке крови половозрелых самцов при пассивном курении достоверно уменьшилось на 26,7 % относительно контрольной группы (табл. 1). Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождается более выраженным снижением данного показателя (на 38,9 % ($p < 0,001$)) относительно контрольной группы, что на 16,6 % ($p < 0,001$) ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма и на 28,5 % ($p < 0,001$) ниже данного показателя при длительном введении натрий глутамата. При этом изолированное введение натрий глутамата обусловило достоверное снижение содержания α_1 -ИП в сыворотке крови на 14,5 % по сравнению с данными контрольных крыс.

У половозрелых крыс при пассивном курении содержание α_1 -ИП в сыворотке крови достоверно уменьшилось на 42,2% относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождается более выраженным снижением данного показателя (на 62,3 % ($p < 0,001$)) относительно контрольной группы, что на 34,7 % ($p < 0,05$) ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма и на 45,5 % ($p < 0,001$) ниже данного показателя при длительном введении натрий глутамата. При этом изолированное введение натрий глутамата обусловило достоверное снижение содержания α_1 -ИП в сыворотке крови на 30,8 % по сравнению с данными контрольных крыс.

Влияние табачного дыма и натрий глутамата
на содержание α_1 -ингибитора протеиназ в сыворотке крови крыс

Показатель (Mean $\pm$ SD)	Группа животных			
	1	2	3	4
	Контроль	Пассивное курение	Натрий глутамат	Пассивное курение + Натрий глутамат
Половозрелые крысы-самцы				
α_1 -ИП, мкмоль/л	47,85 $\pm$ 3,74	35,06 $\pm$ 2,17 $p_{1-2}<0,001^*$	40,91 $\pm$ 2,15 $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,001^*$	29,25 $\pm$ 1,74 $p_{1-4}<0,001^*$ $p_{2-4}<0,001^*$ $p_{3-4}<0,001^*$
Половонезрелые крысы-самцы				
α_1 -ИП, мкмоль/л	32,15 $\pm$ 3,38 [#]	18,57 $\pm$ 1,60 [#] $p_{1-2}<0,001^*$	22,25 $\pm$ 1,74 [#] $p_{1-3}<0,001^*$ $p_{2-3}<0,05^*$	12,12 $\pm$ 1,25 [#] $p_{1-4}<0,001^*$ $p_{2-4}<0,05^*$ $p_{3-4}<0,001^*$
Достоверность t-критерия Стьюдента, p	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Примечания: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} – достоверность различий между контрольной группой и экспериментальными группами; p_{2-3} , p_{2-4} – достоверность различий между группой с табакокурением и группой с введением натрий глутамата, и группой с табакокурением на фоне введения натрий глутамата; [#] – достоверность t-критерия Стьюдента при сравнении половозрелых и половонезрелых крыс в соответствующих группах; * – статистически значимые результаты.				

В возрастном аспекте интенсивность изменений содержания α_1 -ИП в сыворотке крови половонезрелых крыс превышает показатели половозрелых при пассивном курении - на 15,5 %, при длительном введении натрий глутамата - на 16,3 %, при пассивном курении на фоне натрий глутамата - на 23,4 % соответственно.

По химической структуре α_2 -макроглобулин – цинкосодержащий гликопротеин с молекулярной массой 620–820 кДа. Молекула α_2 -МГ состоит из 4 идентичных субъединиц, ковалентно связанных в пары дисульфидными связями. Местом синтеза α_2 -МГ является печень, мононуклеарные фагоциты, фибробласты легких и перитонеальные макрофаги [17, 18]. Основной задачей α_2 -МГ является связывание и удаление активных протеаз как экзогенного, так и эндогенного происхождения. Кроме протеолитических энзимов α_2 -МГ способен образовывать комплексы с биологически активными пептидами: фактором роста фибробластов, тромбоцитарным фактором роста, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 выборочно нейтрализируя эти цитокины [15].

При пассивном курении содержание α_2 -МГ в сыворотке крови половозрелых крыс достоверно уменьшилось на 12,1% относительно контрольной группы (табл. 2). Пассивное курение на фоне введе-

ния натрий глутамата сопровождалось более выраженным снижением данного показателя (на 26,6% ($p<0,001$)) относительно контрольной группы, что на 16,5% ($p<0,05$) ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма и на 19,6% ($p<0,001$) ниже данного показателя при условии длительного введения натрий глутамата. При этом изолированное введение натрий глутамата не обусловило вероятных изменений содержания α_2 -МГ в сыворотке крови по сравнению с данными контрольных крыс.

У половонезрелых крыс-самцов при пассивном курении содержание α_2 -МГ в сыворотке крови достоверно уменьшилось на 24,2 % относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне введения натрий глутамата сопровождается более выраженным снижением данного показателя (на 42,5% ($p<0,001$)) относительно контрольной группы, что на 24,1% ($p<0,05$) ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма и на 30,7 % ($p<0,001$) ниже данного показателя при длительном введении натрий глутамата. При этом изолированное введение натрий глутамата обусловило снижение содержания α_2 -МГ в сыворотке крови на 17,0 % ($p<0,05$) по сравнению с данными контрольных крыс.

Таблица 2

Влияние табачного дыма и натрий глутамата на содержание α_2 -МГ в сыворотке крови крыс

Показатель (Mean $\pm$ SD)	Группа животных			
	1	2	3	4
	Контроль	Пассивное курение	Натрий глутамат	Пассивное курение + Натрий глутамат
Половозрелые крысы-самцы				
α_2 -МГ, г/л	2,07 $\pm$ 0,18	1,82 $\pm$ 0,18 $p_{1-2}<0,05^*$	1,89 $\pm$ 0,15 $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$	1,52 $\pm$ 0,09 $p_{1-4}<0,001^*$ $p_{2-4}<0,05^*$ $p_{3-4}<0,001^*$
Половонезрелые крысы-самцы				
α_2 -МГ, г/л	1,53 $\pm$ 0,21 [#]	1,16 $\pm$ 0,10 [#] $p_{1-2}<0,001^*$	1,27 $\pm$ 0,12 [#] $p_{1-3}<0,05^*$ $p_{2-3}>0,05$	0,88 $\pm$ 0,12 [#] $p_{1-4}<0,001^*$ $p_{2-4}<0,05^*$ $p_{3-4}<0,001^*$
Достоверность t-критерия Стьюдента, p	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,001
Примечания: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} – достоверность различий между контрольной группой и экспериментальными группами; p_{2-3} , p_{2-4} – достоверность различий между группой с табакокурением и группой с введением натрий глутамата, и группой с табакокурением на фоне введения натрий глутамата; [#] – достоверность t-критерия Стьюдента при сравнении половозрелых и половонезрелых крыс в соответствующих группах; * – статистически значимые результаты.				

В возрастном аспекте интенсивность изменений содержания α_2 -МГ в сыворотке крови половонезрелых крыс превышала показатели половозрелых при пассивном курении - на 12,1 %, при длительном введении натрий глутамата - на 7,7 %, при пассивном курении на фоне введения натрий глутамата - на 15,9 % соответственно.

Одновременное влияние табачного дыма и натрий глутамата сопровождается выраженным снижением содержания антипротеазного ингибиторного потенциала в сыворотке крови. Снижение активности ингибиторов протеаз в сыворотке крови может быть результатом действия нескольких факторов: во-первых, происходит интенсивное связывание ими протеиназ, которые выражено активизируются; во-вторых, протеолитические энзимы в активированном состоянии способны элиминировать комплексы протеиназа - ингибитор с последующим расщеплением молекулы протеина; в-третьих, учитывая выраженные прооксидантные свойства как табачного дыма, так и натрий глутамата, а также литературные данные о повреждении свободными радикалами в первую очередь протеиновых молекул, можно считать, что происходит окисление активных центров ингибиторов (окислительная денатурация). Кроме того снижение содержания ингибиторов протеаз может происходить в результате уменьшения синтетической функции печени, которая является основным продуцентом сывороточных ингибиторов [19].

Выводы.

Одновременное влияние табачного дыма и натрий глутамата сопровождается выраженным снижением содержания антипротеазного ингибиторного потенциала в сыворотке крови. Так, у половозрелых крыс пассивное курение на фоне введения

натрий глутамата сопровождается снижением содержания α_1 -ИП (на 38,9 % ($p<0,001$)) относительно контрольной группы, что на 16,6 % ($p<0,001$) ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма и снижением содержания α_2 -МГ на 26,6 % ($p<0,001$)) относительно контрольной группы, что на 16,5 % ($p<0,05$) ниже данного показателя при изолированном действии табачного дыма. В возрастном аспекте интенсивность снижения содержания α_1 -ИП и α_2 -МГ преобладает у половозрелых крыс на 23,4 и 15,9 % соответственно.

Литература

1. World Health Organization. Tobacco, WHO: Geneva, Switerland, 2019 Available online: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tobacco>
2. Pinkas J., Kaleta D., Zgliczyński W. S. The Prevalence of Tobacco and E-Cigarette Use in Poland: A 2019 Nationwide Cross-Sectional Survey. Int. J. Environ. Res. Public Health 2019, 16, 4820.
3. Ещенко К.Н., Жадан А.В., Шустваль Н.Ф. Сердечно-сосудистая система и курение, 2013, №4 (170), с. 12-17.
4. Бабаев П.Н. Медицинская обращаемость и структура заболеваемости школьников, подвергающихся пассивному курению // Общественное здоровье и здравоохранение, 2014, № 1, с. 34-37.
5. Горяев Д.В., Тихонова И.В., Догадин Ф.В. Распространенность курения и риск утраты здоровья населением Красноярского края // Гигиена и санитария, 2015, № 2, с. 23-28.
6. Inchley J. Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being. Health Behaviour in Schoolaged Children (HBSC) study: international report from the 2013/2014

survey // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2016, p.276

7. Полька Н.С., Добрянская О.В., Турос Е.И., Дардынская И.В., Зейглер Д. Особенности распространения табакокурения среди школьников Украины // Клінічна педіатрія, 2016, №6(74), с.27-29.

8. Волков І.І., Косілова О.Ю., Кателевська Н.М. Глутамат натрію як харчова добавка і її вплив на здоров'я // Scientific discoveries: projects, strategies and development: Collection of scientific papers «АГОС» with Proceedings of the International Scientific and Practical Conference (Vol. 2), October 25, 2019, Edinburgh, UK: European Scientific Platform, с. 38-40.

9. Коленченко О.О., Фаласєва Т.М., Берегова Т.В., Курик О.Г. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію. Український журнал медицини, біології та спорту, 2017, № 5(7), с. 39–43.

10. Бевзо В.В. Дослідження токсикодинаміки глутамату натрію на організм щурів за умов тривалого його введення // Клінічна та експериментальна патологія, 2016, Т. XV, № 2 (56), Ч. 2, с. 13–16.

11. Лизурчик Л.В., Шейда Е.В. Влияние табачного дыма на содержание токсичных элементов в организме крыс // Вестн. ОГУ, 2014, № 6 (167), с. 71–74.

12. Santiago H.A., Zamarioli A., Sousa Neto M.D., Volpon J.B. Exposure to Secondhand Smoke Impairs Fracture Healing in Rats // Clin Orthop Relat Res, 2017, Vol. 475(3), p. 894–902.

13. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Береговая Т.В., Дзюбенко Н.В., Андреева Л.А. Влияние глип-ролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия // Фізика живого, 2010, Т. 18, №1, с. 154–159.

14. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии // Здоров'я, 1988, с. 200.

15. Парамонова Н.С., Гурина Л.Н., Волкова О.А., Карчевский А.А., Сеница Л.Н. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях: монография // Гродно: ГрГМУ, 2017, с. 132.

16. Ступницкая А.Я. Состояние протеиназо-ингибиторной системы крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с абдоминальным ожирением // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн, 2014, № 1 (2), URL: <http://7universum.com/en/med/archive/item/874>

17. Гусакова Е.А., Городецкая И.В. Стресс и протеолитические ферменты лизосом // Вестник ВГМУ, 2012, Т. 11, №4 с. 15-25.

18. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Левченко В.Г. Универсальный регулятор – α_2 -макроглобулин (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2004, №11, с.18-22.

19. Штурич И.П., Шиленок В.Н., Кирпиченко Л.Н. Активность протеолитических процессов в разные стадии перитонита // Вестник ВГМУ, 2005, Т.4, №4 с. 26-30.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНА РОЛЬ АМІНОГУАНІДИНУ У МЕХАНІЗМАХ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ВАГІТНИХ МИШЕЙ BALB/C З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Яремчук О.З.

канд. біол. наук, доцент кафедри медичної біохімії
Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України, м. Тернопіль Україна

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF AMINO GUANIDIN IN BRAIN DAMAGE MECHANISMS OF THE PREGNANT BALB/C MICE WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Yaremchuk O.

Ph.D., Associate Professor of the Department of Medical Biochemistry
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

АНОТАЦІЯ

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це аутоімунне захворювання, яке характеризується наявністю антифосфоліпідних антитіл, розвитком тромбозу у венах і артеріях та акушерськими ускладненнями. Мета роботи – дослідити вплив аміногуанідину на стан показників вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи і тканинного дихання у мозочку при антифосфоліпідному синдромі на фоні вагітності у мишей лінії BALB/c.

Встановлено зростання вмісту NO_2^- та NO_3^- та порушення рівноваги у системі прооксиданти-антиоксиданти у мозочку вагітних мишей з АФС. При введенні селективного інгібітора індукційної NO-синтази аміногуанідину у мозочку мишей з АФС на 18-й день вагітності встановлено зниження вмісту NO_2^- та NO_3^- , відносно групи вагітних тварин з АФС. На фоні введення аміногуанідину при АФС на 18-й день вагітності встановлено зменшення проявів оксидативного стресу у мозочку, зниження активності процесів пероксидного окиснення ліпідів, підвищення активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи та активності ферментів електронно-транспортного ланцюга мітохондрій. Отже, аміногуанідин проявляє нейропротекторний ефект за умов антифосфоліпідного синдрому на фоні вагітності у мишей.

ABSTRACT

Antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by the presence of antiphospholipid antibodies, development of vein and artery thrombosis, and obstetric complications. The aim of the study was to investigate the effect of aminoguanidine on free radical oxidation, antioxidant system and tissue respiration in the cerebellum of the pregnant BALB/c mice with antiphospholipid syndrome.

An increase in the content of NO_2^- and NO_3^- and imbalance in the prooxidant-antioxidant system in the cerebellum of the pregnant mice with APS were established. With the introduction of a selective inhibitor of inducible aminoguanidine NO-synthase in the cerebellum of the mice with APS on the 18th day of pregnancy, a decrease in the content of NO_2^- and NO_3^- was evidenced relative to the group of pregnant animals with APS. Introduction of aminoguanidine into the animals with APS on the 18th day of pregnancy, a decrease in the manifestations of oxidative stress in the cerebellum as well as in the activity of lipid peroxidation processes, an increase in the activity and content of the components of the antioxidant system and the activity of mitochondrial electron transport enzymes was proved. Therefore, a neuroprotective effect of aminoguanidine in mice with antiphospholipid syndrome and pregnancy has been established.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, мозок, оксид азоту, аміногуанідин, оксидативний стрес.

Keywords: antiphospholipid syndrome, brain, nitric oxide, aminoguanidine, oxidative stress.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це аутоімунне захворювання, яке характеризується наявністю антифосфоліпідних антитіл (aPL), розвитком тромбозу у венах і артеріях та акушерськими ускладненнями [1]. Відомо, що механізми, які спричиняють невиношування вагітності у пацієнтів з АФС пов'язані з внутрішньооплацентарним тромбозом, та ці дані є суперечливими [2, 3].

При акушерському АФС порушуються синтез та біодоступність оксиду азоту (NO) [4]. NO синтезується з L-аргініну під впливом ферменту NO-синтази (NOS, КФ 1.14.13.39). У мозку є три ізоформи NOS – ендотеліальна (eNOS), нейрональна (nNOS) та індукцйбельна (iNOS) [5, 6]. Активація ферменту iNOS призводить до гіперпродукції NO, активує безліч сигнальних шляхів і призводить до нейрозапалення [7]. NO пов'язаний як з вторинним пошкодженням, так і з неврологічним відновленням. Вплив NO може регулюватися його клітинною локалізацією та рівнем оксидативного стресу в тканині мозку [8]. Оксидативний стрес відіграє важливу роль у патобіохімічних механізмах розвитку АФС [9]. Активація продукції вільних радикалів призводить до окислення ліпідів, білків та виснаження антиоксидантної системи [8].

Незважаючи на існування ряду наукових досліджень, відсутня єдина точка зору щодо ролі оксидативного стресу та системи оксиду азоту у механізмах ураження головного мозку за умов АФС на фоні вагітності.

Мета дослідження – дослідити вплив аміногуанідину на стан показників вільнорадикального окиснення, антиоксидантної системи і тканинного дихання у мозочку при антифосфоліпідному синдромі на фоні вагітності у мишей лінії BALB/c.

Методи дослідження. Дослідження проводили на мишах-самках лінії BALB/c, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Експерименти здійснювали з дотриманням принципів біоетики відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених на Першому Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних

тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) та Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

АФС моделювали за допомогою кардіоліпіну («Sigma», USA), який вводили внутрішньом'язово, чотири рази (30 мг на 1 ін'єкцію, проміжки між ін'єкціями становили 14 діб). Кардіоліпін емульгували в 75 мкл повного ад'юванту Фрейнда («Difco Laboratories», USA) (перша ін'єкція), наступні ін'єкції проводили з неповним ад'ювантом Фрейнда [10]. Піддослідних тварин розділили на 3 групи: 1 (контроль) – інтактні тварини; 2 – тварини з експериментальним АФС, 3 – тварини з АФС, яким вводили аміногуанідин («Хімлабораторреактив», Україна, 10 мг/кг) внутрішньоочеревинно один раз на день, упродовж 10 діб після формування АФС та протягом 17 діб вагітності. Через 10 діб з моменту підтвердження АФС проводили спарювання самок 1-ї, 2-ї та 3-ї груп з самцями та виводили з експерименту на 18-й день вагітності в умовах тіопентал-натрієвого наркозу (50 мг/кг маси тварини). Для дослідження використовували гомогенати мозочку.

Наважки тканин мозочка мишей контрольної та експериментальних груп масою 0,1 г гомогенізували у 50 мМ трис-HCl-буфері (pH 7,4) (1:5), що додатково містив 0,135 М NaCl, 1 % додецилсульфату натрію (SDS), 2,5 мМ EDTA, 6,5 мкМ апротиніну, 1,5 мкМ пепстатину А, 23 мкМ лейпептину, 1 мМ фенилметилсульфонілфлуориду (PMSF), 5 мкг/мл соєвого інгібітору трипсину, 1 мкМ ортованадату натрію. Гомогенати додатково обробляли ультразвуком (30 сек.) за допомогою ультразвукового дезінтегратору Sartorius (Labsonic® M, Гетинген, Germany). Надосадову рідину відбирали та визначали вміст загального протеїну [11].

Про вміст NO у гомогенатах мозочку робили висновки за кількістю його стабільних метаболітів нітрит-аніонів (NO_2^-) та нітрат-аніонів (NO_3^-). Вміст NO_2^- визначали високоспецифічним спектрофотометричним методом Green L.C. et al. за даними кольорової реакції з реактивом Гріса [12]. Відновлення нітратів до нітритів здійснювали металічним

цинком в оцтовокислом розчині [13]. Рівень продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів визначали за вмістом гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) за методом В. Б. Гаврилов і співавт. [14], який ґрунтується на здатності екстрагованих гептан-ізопропіловою сумішшю ГПЛ інтенсивно поглинати світло при довжині хвилі $\lambda=232$ нм та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) за методом Л.И. Андреевої і співавт. [15] (визначали в реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою). Активність супероксиддисмутази (СОД, КФ 1.15.1.1) визначали за ступенем зниження відновлення нітротетразолію синього у присутності НАДН₂ і феназинметасульфату [16]. Активність каталази (КАТ, КФ 1.11.1.6) визначали згідно методу [17], фіксуючи зміну оптичної щільності в результаті реакції пероксиду водню з молібдатом амонію. Вміст відновленого глутатіону (G-SH) визначали за здатністю його вільних SH-груп взаємодіяти з 5,5'-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою з утворенням тіонітрофенільного аніону, кількість якого прямопропорційна вмісту G-SH [18]. Стан енергозабезпечувальних процесів мітохондрій досліджували за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ, КФ 1.3.99.1) та цитохромоксидази (ЦХО, КФ 1.9.3.1). Активність СДГ визначали за відновленням ферриціаніду калію до ферроціаніду калію сукцинатом під дією СДГ [19]. Принцип методу визначення ЦХО ґрунтується на здатності

останньої окиснювати диметил-пара-фенілендіамін і α -нафтол з утворенням індофенолового синього [20].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми STATISTICA 10. Порівняння отриманих величин проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено зростання вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту NO₂⁻ та NO₃⁻ у мозочку мишей з АФС на 54% та 65 %, порівняно із показниками контрольних тварин (табл. 1). Відомо, що при АФС порушується синтез та біодоступність NO [4, 21]. Отримані нами результати про активацію синтезу оксиду азоту у мозочку вагітних мишей з АФС можна пояснити тим, що при АФС зростає концентрація iNOS. Активація експресії iNOS може бути спричинена зростанням продукції прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF- α [22]. Механізми ушкодження нейронів при гіперпродукуванні NO універсальні. Ефекти NO в організмі реалізуються шляхом взаємодії з супероксидним радикалом; білками, що містять гемове і негемове залізо; тіолами і вторинними амінами [6].

Таблиця 1

Показники вмісту NO₂⁻ та NO₃⁻ та активності ферментів тканинного дихання у мозочку вагітних мишей BALB/c за умов антифосфоліпідного синдрому та при застосуванні аміногуанідину (M $\pm$ m, n=10)

Показник	Група тварин		
	контроль	АФС	АФС +AG
NO ₂ ⁻ , мкмоль/кг	3,45 $\pm$ 0,07	5,31 $\pm$ 0,14 $p < 0,001$	3,65 $\pm$ 0,17 $p_1 < 0,001$
NO ₃ ⁻ , мкмоль/кг	17,7 $\pm$ 0,77	29,29 $\pm$ 1,28 $p < 0,001$	20,60 $\pm$ 0,79 $p_1 < 0,005$
СДГ, нмоль/хв·мг білка	5,11 $\pm$ 0,15	3,48 $\pm$ 0,09 $p < 0,001$	4,29 $\pm$ 0,13 $p_1 < 0,005$
ЦХО, мкмоль/хв·мг білка	7,53 $\pm$ 0,37	2,20 $\pm$ 0,07 $p < 0,001$	3,90 $\pm$ 0,12 $p_1 < 0,001$

Примітки: p – достовірно відмінне від відповідних значень в контрольній групі; p₁ – достовірно відмінне від відповідних значень в групі тварин з АФС.

Аміногуанідин (AG) – селективний інгібітор iNOS, структурно подібний до амінокислоти L-аргініну, має безліч біологічних ефектів [7, 23]. Гіперпродукція NO під впливом iNOS може сприяти порушенню внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію. AG, інгібуючи iNOS, призводить до відновлення внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію [24]. При введенні аміногуанідину тваринам з АФС на 18-й день вагітності у мозочку вміст NO₂⁻

та NO₃⁻ знижувався на 31 % та 30, відносно показників групи вагітних мишей BALB/c з АФС (табл. 1).

Перекисне окислення ліпідів є одним із факторів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з АФС [25]. Встановлено, що у мозочку вагітних мишей з АФС відбувається підвищення вмісту ГПЛ на 67 %, ТБК-АП на 96 %, та зниження активності СОД на 63 %, КАТ на 69 %, пулу G-SH на 32 %, порівняно із показниками контрольних тварин (табл. 2).

Таблиця 2

Показники системи прооксиданти-антиоксиданти у мозочку вагітних мишей BALB/c за умов антифосфоліпідного синдрому та при застосуванні аміногуанідину ($M \pm m$, $n=10$)

Показник	Група тварин		
	контроль	АФС	АФС +AG
ГПЛ, ум.од./г тканини	11,8 $\pm$ 0,33	19,8 $\pm$ 0,60 $p < 0,001$	15,5 $\pm$ 0,90 $p_1 < 0,01$
ТБК-АП, нмоль/г тканини	7,24 $\pm$ 0,41	14,17 $\pm$ 0,45 $p < 0,001$	10,56 $\pm$ 0,85 $p_1 < 0,01$
СОД, ум.од./мг білка	3,84 $\pm$ 0,28	1,44 $\pm$ 0,13 $p < 0,001$	2,07 $\pm$ 0,16 $p_1 < 0,05$
КАТ, нмоль/хв·мг білка	6,76 $\pm$ 0,29	2,07 $\pm$ 0,15 $p < 0,001$	3,32 $\pm$ 0,24 $p_1 < 0,005$
G-SH, мкмоль/г тканини	5,79 $\pm$ 0,09	3,92 $\pm$ 0,14 $p < 0,001$	4,56 $\pm$ 0,14 $p_1 < 0,05$

Примітки: p – достовірно відмінне від відповідних значень в контрольній групі; p_1 – достовірно відмінне від відповідних значень в групі тварин з АФС.

Вказані зміни супроводжувались порушенням тканинного дихання, про що свідчило зменшення активності СДГ на 32 % та ЦХО на 71 %, порівняно з контролем (табл. 1). Отримані нами результати узгоджуються з даними інших авторів про те, що надлишкова кількість NO пригнічує ферменти дихального ланцюга мітохондрій, циклу Кребса і синтез ДНК [5]. На фоні введення AG відбувається пригнічення активності процесів переокиснення мембранних ліпідів у мозочку: зниження вмісту ГПЛ на 22 % та ТБК-АП на 25 %, порівняно із показниками групи тварин з АФС (табл. 2). Встановлено зростання активності СОД на 44 % та КАТ на 60 %, СДГ на 23 %, ЦХО на 77 % та вмісту G-SH на 16 %, порівняно із показниками групи тварин з АФС (табл. 1, 2). Отримані дані узгоджуються із результатами інших дослідників, які вказують, що нейропротекторна роль AG реалізується через пригнічення утворення активних форм Оксигену, інгібування пероксидації ліпідів у клітинах і тканинах та запобігання апоптозу завдяки його антиоксидантним властивостям [23].

AG може мати профілактичний вплив у механізмах нейротоксичності. Оскільки AG є інгібітором iNOS, ймовірно, що його нейропротекторний ефект відбувається завдяки інгібуючій дії iNOS [24]. AG також може здійснювати нейрозахисний ефект через інгібування ядерної транслокації NF- κ B, що пов'язано зі зниженням взаємодії NF- κ B з iNOS в цитоплазмі. Збільшення iNOS є результатом активації NF- κ B при запаленні нейронів. Крім того, при нейрозапаленні збільшується кількість iNOS, що призводить до гіперпродукції NO, та може збільшити активність NF- κ B [7].

Висновки

1. Встановлено зростання вмісту NO_2^- та NO_3^- , порушення рівноваги у системі прооксиданти-антиоксиданти, зниження активності ферментів тканинного дихання у мозочку вагітних мишей з АФС, відносно контролю.

2. При веденні аміногуанідину у мозочку мишей з АФС на 18-й день вагітності встановлено зниження вмісту NO_2^- та NO_3^- , порівняно із показниками групи вагітних тварин з АФС.

3. Нейропротекторний вплив аміногуанідину при АФС на фоні вагітності проявляється зменшенням розвитку оксидативного стресу у мозочку, зниженням активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, підвищенням активності та вмісту компонентів антиоксидантної системи та активності ферментів електронно-транспортного ланцюга мітохондрій.

Література

1. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front. Neurol.* 2018; 9:1001. doi: 10.3389/fneur.2018.01001
2. Rahman A. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Indian J Rheumatol* 2016; 11:117-21.
3. Лішук-Якимович Х.О. Антифосфоліпідний синдром у практиці лікаря-репродуктолога. *Акушерство. Гінекологія. Генетика.* 2016;1:80–82.
4. Посохова К.А., Сак І.Ю., Сампара С.Р. Акушерський антифосфоліпідний синдром і система оксиду азоту (огляд літератури і результати власних досліджень). *Медицина хімія.* 2014;16(1):73–80.
5. Куровська В.О., Пішак В.П., Ткачук С.С. Роль оксиду азоту в ішемічних і ішемічнореperfузійних ушкодженнях головного мозку. *Буковинськ. мед. вісн.* 2008;12(4):143–149.
6. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В., и др. Гемодинамика мозга: глутаматергическая система и цикл оксида азота в регуляции мозгового кровообращения. *Новая концепция.* *Pacific Medical Journal.* 2017;3:37–45.
7. Song Y., Zhang F., Ying C., Kumar K.A., Zhou X. Inhibition of NF- κ B activity by aminoguanidine alleviates neuroinflammation induced by hyperglycemia. *Metab Brain Dis.* 2017;32(5):1627–1637. doi: 10.1007/s11011-017-0013-5.
8. Bayır H., Kagan V.E., Borisenko G.G., et al. Enhanced oxidative stress in iNOS-deficient mice after traumatic brain injury: support for a neuroprotective role of iNOS. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2005;25:673–684.

9. Iuliano L., Practico D., Ferro D., et al. Enhanced lipid peroxidation in patients positive for antiphospholipid antibodies. *Blood*. 1997;90(10):3931–3935.
10. Зайченко Г.В., Лар'яновська Ю.Б., Деєва Т.В. та ін. Морфологічний стан матки та плаценти при експериментальному моделюванні гестаційного антифосфоліпідного синдрому на мишах. *Український медичний альманах*. 2011;14(4):136–141.
11. Lowry O.M., Rosebrough N.J., Farr A.L., et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193(1):265–275.
12. Green L.C., Davie A.W., Golawski J. Analysis of nitrate, nitrite and [^{15}N] nitrate in biological fluids. *Anal. biochem.* 1982;126(1):131–138.
13. Кіселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології. *Лаб. діагностика*. 2001;3:43–45.
14. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаб. дело*. 1983;3:33–35.
15. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб. дело*. 1988;11:41–43.
16. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах. *Лаб. дело*. 1985;11:678–681.
17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело*. 1988;1:16–19.
18. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 82:70–77.
19. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы. *Методы биохимических исследований*. Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982; 207–210.
20. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий. *Современные методы в биохимии*. Под ред. Ореховича В.Н. М.: Медицина, 1977; 47–49.
21. Ames P.R., Batuca J.R., Ciampa A., Iannaccone L., Delgado Alves J. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrate stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J.Rheumatol.* 2010; 37:2523–2530. DOI: 10.3899/jrheum.100494.
22. Svenungsson E., Andersson M., Brundin L., et al. Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:372–379.
23. Genc H., Baysal B., Eren B., et al. The Protective Effect of Amino-guanidine, an Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibitor, on Aluminium Sulphate Neuro-toxicity in the Rat (Wistar albino) Cerebellar Purkinje Cells: Stereological Study. *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2017;3(3):7–14 doi: 10.19127/mbsjohs.322015
24. Danielisova V., Burda J., Nemethova M., Gottlieb M. Aminoguanidine Administration Ameliorates Hippocampal Damage after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rat. *Neurochem Res.* 2011; 36:476–486. doi 10.1007/s11064-010-0366-1.
25. Stanisavljevic N., Stojanovich L., Marisavljevic D., et al. Lipid peroxidation as risk factor for endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome patients. *Clin Rheumatol.* 2016; 35:2485–2493. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3369-8>

EARTH SCIENCES

СТАН АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ЯК ІНДИКАТОР ПОПУЛЯЦІЙНОГО ЗДОРОВ'Я

Масікевич Ю.Г.

*Буковинський державний медичний університет
доктор біологічних наук, професор*

Тюленєва В.О.

Буковинський державний медичний університет, студентка

Масікевич А.Ю.

*Буковинський державний медичний університет,
кандидат технічних наук, доцент*

ATMOSPHERIC AIR CONDITION AS A POPULATION HEALTH INDICATOR

Masikevich Yu.

Bukovynian State Medical University, Doctor of Biological Sciences, Professor

Tyuleneva V.

Bukovynian State Medical University, Student

Masikevich A.

*Bukovynian State Medical University,
Candidate of Technical Sciences, Associate Professor*

АНОТАЦІЯ

Проаналізовано рівень забруднення атмосферного повітря екотопів, що відрізняються природоохоронним статусом та антропогенним навантаженням, приведено результати досліджень мікробіологічних показників досліджених територій. Запропоновано шкалу забруднення атмосферного повітря, використано мікробіологічні показники для оцінки якості атмосферного повітря, проведено порівняння якості атмосферного повітря та стану популяційного здоров'я жителів регіону.

ABSTRACT

The level of atmospheric air pollution of ecotopes with different environmental status and anthropogenic load is analyzed, the results of studies of microbiological indices of the investigated territories are presented. For the first time, an air pollution scale was proposed, microbiological indicators were used to assess the quality of the atmospheric air, a comparison of the quality of the atmospheric air and the population health status of the region's inhabitants was made.

Ключові слова: якість атмосферного повітря, антропогенне навантаження, екотоп, мікробіологічні показники, популяційне здоров'я.

Keywords: atmospheric air quality, anthropogenic load, ecotope, microbiological parameters, population health.

Актуальність та постановка проблеми. Якість атмосферного повітря, без сумніву, визначає загальний екологічний стан екосистеми та безпосередньо впливає на рівень захворювання місцевого населення. Проблема екологічної безпеки атмосферного повітря в розрізі регіонів України детально проаналізовано в дослідженнях [1, 2, 3, 4].

Цілий ряд досліджень присвячено дослідженню стану атмосферного повітря методом біоіндикації [5, 6, 7]. Водночас для оцінки екологічного стану атмосферного повітря слабо використовуються санітарно-мікробіологічні методи. Україна як сторона Карпатської конвенції робить вагомі кроки в напрямку імплементації європейських норм з охорони атмосферного повітря [8, 9].

Незважаючи на те, що гірські регіони Східних (Українських) Карпат характеризуються відносно чистим атмосферним повітрям в окремих екотопах даної гірської екосистеми, спостерігається високий відсоток захворювання населення за окремими нозологічними формами, скажімо захворювання на туберкульоз, чи підвищена смертність дітей віком

до одного року.

Слід зазначити, що екологічна детермінованість популяційного здоров'я горян, зокрема зв'язок рівня забруднення атмосферного повітря та захворювання місцевого населення, вивчені недостатньо.

Об'єкти та методи дослідження. Дослідження проводилися на території Покутсько-Буковинських Карпат, що представлені вузьким пасмом Східних Карпат та простягаються майже на сотню кілометрів по території Чернівецької та Івано-Франківської області від кордону з Румунією (транскордонні перенесення) на Буковині до м. Яремче на Гуцульщині.

Для цього регіону характерні особливості ландшафту, клімату, економічної діяльності, розвитку соціальної інфраструктури, що знаходять своє відображення на збалансованості розвитку регіону [10].

Мікрофлору повітря ми визначали за загальноприйнятим седиментаційним методом за умови со-

нячної безвітряної погоди в мікробіологічній лабораторії Буковинського державного медичного університету. При виконанні досліджень використовувалися також порівняльний та екосистемний методи. Результати дослідів опрацьовано статистично [11].

Результати досліджень та їх обговорення.

На підставі аналізу даних регіональних доповідей

про стан навколишнього природного середовища та звітів Головного управління статистики в Чернівецькій області складено загальну характеристику регіону досліджень, зокрема проаналізовано обсяги викидів в атмосферне повітря по регіону досліджень (табл.1).

Таблиця 1

Загальна характеристика району дослідження [12-13]

№ п/п	Адміністративно-територіальна одиниця	територія, км ²	населення, тис. осіб	обсяг викидів в атмосфер. повітря, т %	обсяг викидів в атмосфер. повітря, т/км ²
1.	Чернівецька область	8096,0	906,9	$\frac{3239,9}{100\%}$	0,4
2.	м. Чернівці	153,0	260,6	$\frac{1127,9}{34,8}$	7,4
3.	Вижницький район	897,0	55,8	$\frac{80,7}{2,5}$	0,09
4.	Герцаївський район	308,0	33,0	$\frac{268,1}{8,3}$	0,87
5.	Глибоцький район	674,0	74,0	$\frac{114,3}{3,5}$	0,17
6.	Заставнівський район	619,0	50,2	$\frac{351,1}{10,8}$	0,57
7.	Кельменецький район	671,0	41,6	$\frac{14,6}{0,45}$	0,02
8.	Кіцманський район	608,0	69,4	$\frac{409,8}{12,6}$	0,67
9.	Новоселицький район	738,0	78,6	$\frac{442,8}{13,7}$	0,60
10.	Путильський район	884,0	26,3	$\frac{10,6}{0,3}$	0,01
11.	Сокирянський район	661,0	43,8	$\frac{55,2}{1,7}$	0,84
12.	Сторожинецький район	1160,0	99,5	$\frac{134,2}{4,1}$	0,12
13.	Хотинський район	716,0	63,2	$\frac{76,3}{2,4}$	0,11

Проведений перерахунок обсягів викидів на одиницю площі окремих адміністративно-територіальних одиниць дав можливість отримати відносні характеристики атмосферного повітря в окремих територіально-адміністративних одиницях регіону.

Як свідчать представлені в таблиці 1 результати в межах регіону досліджень існує різка відмінність, за даним показником, між окремими адміністративно-територіальними одиницями. Найбільшим забрудненням атмосферного повітря характеризуються урбанізовані території м. Чернівці перевищуючи середній по регіону показник у 18,5 рази.

Мінімальний рівень забруднення на одиницю площі, що уступає середньому показнику в 20-40

раз, має місце у Путильському та Кельменецькому районах, що територіально віддалені від обласного центру в межах 60-100 км.

На підставі отриманих відносних показників забруднення атмосферного повітря на одиницю площі нами запропоновано шкалу забруднення території досліджуваного регіону (табл. 2).

Високий рівень забруднення характерний довкола урбанізованих територій регіону, зокрема довкола обласного центру – м. Чернівці. Для гірських та передгірних територій характерним є низький мінімальний рівні забруднення атмосфери, що можна пояснити як відсотком залісненості (площа стоку газів) так і інтенсивністю господарської діяльності і розвитку транспортної інфраструктури.

Таблиця 2

Шкала забруднення атмосферного повітря по Чернівецькій області

Рівень забруднення	Високий	Середній	Низький	Мінімальний
Обсяг викидів, т/км ²	1,0 – 10,0	0,2 – 1,0	0,02 – 0,2	0,01 – 0,02
Адміністративно-територіальна одиниця	м. Чернівці	Герцаївський, Сокирянський, Кіцманський, Новоселицький, Заставнівський райони	Глибоцький, Сторожинецький, Хотинський р-н, Вижицький райони	Кельменецький та Путильський райони

В атмосферному повітрі гірського регіону виявлено цілу низку показових мікроорганізмів. Серед них *Sarcina lutea*, *Sarcina rosea* (сарцина жовта, сарцина оранжева) – мікроорганізм роду сарцин, хемоорганотрофні анаеробні грам-позитивні коки, умовно патогенний, виявляється на шкірі, в шлунку та товстому кишечнику людини. *Bacillus mycoides* – грам-позитивні бактерії, факультативні або облигатні аеробні організми, наділені каталазою активністю, найбільша кількість штамів виділена з ґрунтів, де слабо проходить мінералізація органічних речовин.

Вивчення якості атмосферного повітря за мікробіологічними показниками (табл. 3) показало, що атмосферне повітря господарської зони НПП та зони традиційних господарських ландшафтів, розміщених навколо території заповідного об'єкта, характеризуються збільшенням загального мікробного числа та видового різноманіття мікрофлори. Особливо це стосується зони традиційних ландшафтів. Проте варто зазначити, що виявлені штами мікрофлори в цих зонах є нешкідливими для організму людини або належать до групи умовно патогенних.

Таблиця 3

Порівняльний аналіз санітарно-мікробіологічних показників атмосферного повітря господарської зони НПП «Вижицький» та прилеглих до НПП територій традиційного господарювання

№ п/п	санітарно-мікробіологічні показники атмосферного повітря	територія НПП, господарська зона (Х сер.)	прилеглі території (Х сер.)*	відхилення (±), в %
1.	Загальне мікробне число	209,03 ± 9,5	265,00±12,4	26,8
2.	Кількість виявлених видів мікрофлори	3-4	3-4	0

*середні дані з 8 пунктів відбору проб на територіях, прилеглих до НПП з традиційним веденням господарства

Отримані, на основі офіційної статистики, дані свідчать про те, що для гірських регіонів характерним є скорочення середнього віку населення та зростання демографічного навантаження, якщо порівняти з відповідним показником по Чернівецькій області, що можна пояснити, з одного боку, зростанням показників народжуваності в регіоні, а з іншого – високим рівнем смертності місцевого населення [13].

Показники захворюваності та смертності за даними Головного управління статистики у Чернівецькій області за 2014-2018 [12] роки представлено в таблиці 4. Дані таблиці свідчать про низький рівень захворюваності населення гірських територій Чернівецької області на злоякісні новоутворення та кількість ВІЛ-інфікованих осіб, що тісно корелює із

якістю атмосферного повітря. Проте, для даних гірських територій характерно високий рівень смертності дітей до одного року та захворюваності на туберкульоз, що може бути пояснено, на наш погляд, рівнем соціально-економічного розвитку, розвитком інфраструктури та рівнем медичного обслуговування населення.

Порівняльний аналіз показників популяційного здоров'я та рівня забруднення атмосферного повітря дав можливість встановити тісну прямо пропорційну залежність між якістю атмосферного повітря гірських регіонів (за показниками загального мікробного числа) та рядом демографічних показників (демографічним навантаженням, захворюваністю, смертністю тощо).

Таблиця 4

Показники захворюваності та смертності по Чернівецькій області [за даними 12, 13]

№ п/п	Адміністративно-територіальна одиниця	Захворюваність			Смертність дітей у віці до 1 року (на 1000 живонароджених)
		на злякисні новоутворення, осіб на 100000 населення	ВІЛ – інфіковані, осіб на 100000 населення	на туберкульоз, осіб на 100000 населення	
1.	Чернівецька область	267,4	114	40,4	8,1
2.	м. Чернівці	282,1	47	34,7	10,3
3.	Вижницький район	251,3	5	66,4	6,1
4.	Герцаївський район	188,3	-	27,3	8,0
5.	Глибоцький район	211,2	8	36,6	8,1
6.	Заставнівський район	293,5	3	41,6	6,9
7.	Кельменецький район	354,2	8	35,9	22,1
8.	Кіцманський район	286,3	7	61,9	8,1
9.	Новоселицький район	336,0	6	20,3	2,8
10.	Путильський район	133,6	-	57,3	9,4
11.	Сокирянський район	279,7	7	59,1	13,4
12.	Сторожинецький район	212,7	11	46,4	6,4
13.	Хотинський район	280,6	9	30,0	1,8

Як свідчать отримані нами результати однією із причин, що лімітують приріст населення виступає ріст захворюваності населення регіону. Популяційне здоров'я жителів передгірних та гірських територій Чернівецької області детерміноване комплексом факторів, серед яких основними є гігієнічна якість навколишнього середовища та соціально-економічні показники розвитку регіону.

Висновки. В результаті проведених досліджень проаналізовано стан атмосферного повітря в Чернівецькій області. Запропоновано шкалу забруднення атмосферного повітря територій досліджуваного регіону. Досліджено санітарно-мікробіологічні показники якості повітря в районі Покутсько-Буковинських Карпат та їх зв'язок з рівнем популяційного здоров'я місцевого населення. Показано, що рівень популяційного здоров'я жителів передгірних та гірських територій Чернівецької області зумовлене комплексом факторів екологічного стану та соціально-економічних показників розвитку регіону.

Література

1. Glushkov A.V., Serga E.N., Bunyakova Yu.Ya. Khaos vo vremennykh ryadakh koncentraczij zagryaznyayushhih veshhestv v atmosfere (g. Odessa) // Visnik Odes'kogo derzh. ekologichnogo un-tu.-2009.-N8.-C.233-238.
2. Ekologichna i pryrodno-tekhnogenna bezpeka Ukrainy v regionalnomu vymiri [Tekst]: [monografiya] / [M. Khvesyuk ta in.]. – Kyiv: In-t ekonomiky pryrodokorystuvannya ta stalogo rozvytku, 2014. – 339 s.
3. Ekologichna bezpeka transkordonnykh regioniv Ukrainy v konteksti yevrointegraciyi: [monografiya] / [M. Khvesyuk, A. Stepanenko, V.

Symonenko ta in.]; za nauk. red. akad. NAAN Ukrainy M. Khvesyuk, chl.-kor. NAN Ukrainy V. Symonenko. – K.: Zadruga, 2015. – 512 s.

4. Obykhod G.O., Omel'chenko A.A., Bojko V.V. Ekologichna bezpeka atmosferного povitrya Ukrainy: prostorova strukturyzaciya // Visnyk Pryazov's'kogo derzhavnogo tekhnichnogo universytetu. Seriya: Ekonomichni nauky: zbirnyk naukovykh prac'. 2016. – tom 31, vyp. 1. – S.160 – 167.

5. Kondratyuk S.Ya. Indykaciya stanu navkolyshn'ogo seredovyssha Ukrainy za dopomogy lyshajnykiv. Kyiv, 2008. 336 s.

6. M.V. Pirogov, S.O. Volgin. Bioindykacijni doslidzhennya za epifitnoyu lixenofloroyu shpyl'kovykh i lystyanykh derev na Zaxidnij Ukraini. URL: <http://www.ecoinst.org.ua/b7-2006/rs13.pdf> (data zvernennya: 31.07.19).

7. Simon M. Hutchinson, Olusola Akinyemi, Marcel Mindreyecu, James J. Rothwell. The atmospheric particulate pollution record of mountain Lakes in the Romanian Carpathians. Conference Proceedings of the 1st Forum Carpaticum, Integrating Nature and Society Towards Sustainability. Eds. Katarzyna Ostapowicz and Jacek Kozak (Krakow, Poland, March 2010). Krakow, 2010. P. 27. 5.

8. Ukrainyina pochynaye rukhatysya v napryamku implementaciyi yevropejs'kykh norm z okhorony atmosferного povitrya. Nacional'nyj ekologichnyj centr. 2015, 22 sichnya. URL: <http://necu.org.ua/ukrayina-pochynaye-ruhatysya-v-napryamku-implementatsiyi-yevropejs'kykh-norm-z-okhorony-atmosferного-povitrya...> (data zvernennya: 31.07.19).

9. Fedak I.A. Ukrainyina yak storona konvenciyi pro transkordonne zabrudnennya povitrya na velyki

vidstani. Nauk. praci ChDU im. Petra Mogyly. 2008. Tom 87. Vyp. 74. S.23–29. 5.

10. Andriy Masikevych. Conceptual approach to minimalization of environmental hazard for the Pokutsko-Bukovinian Carpathians. Environmental problems.2019. Vol 4, No. 4. P 203-211. <https://doi.org/10.23939/ep2019.04.203>.

11. Demkiv T.M., Konopel`nyk O.I., Shopa Ya.I. Osnovy teoriiy pokhybok fizychnykh velychyn. L`viv: Vydavnychyj centr LNU im. I. Franka, 2008. 40 s. <http://physics.lnu.edu.ua/wp-content/uploads/pohybky.pdf>.

12. Naselennya Chernivecz`koyi oblasti za 2018 rik. Statystychnyj zbirnyk / za red. Petrovoyi G.I. Chernivci: Golovne upravlinnya statystyky u Chernivecz`kij oblasti, 2019.- 156 s.

13. Regional`na dopovid` pro stan navkolyshn`ogo pryrodnogo seredovyshha v Chernivecz`kij oblasti u 2017 roci. [https://menr.gov.ua/files/docs/Reg.report/2017/Reg_Dop_Chernivecz`ka\\_2017.pdf](https://menr.gov.ua/files/docs/Reg.report/2017/Reg_Dop_Chernivecz`ka_2017.pdf).

14. Guetzulyak V.M. Medyko-ekologichna ocinka landshaftiv Chernivecz`koyi oblasti: monografiya / V.M. Guetzulyak, K.P. Nakonechnyj. – Chernivci: Chernivecz`kyj nacz. un-t, 2010. – 200 s.

MEDICAL SCIENCES

BIOMARKERS OF INFLAMMATION AND ENDOGENIC DESTRUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND WITH JOINING OF CORONARY HEART DISEASE

Sierkova V.

*MD, Dr., Professor, Department of internal medicine №1
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Lilevska A.

*Assistant, Department of internal medicine №1
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

Savyska O.

*MD, Dr., Associate professor, Department of internal medicine №1
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine*

ABSTRACT

The article is devoted to the to determine the significance of markers of systemic inflammation in the diagnosis of coronary heart disease (CHD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and whether there is a link between these pathological conditions. The study included 153 people with COPD and 44 patients with stable CHD. The study was performed on the pulmonology and cardiology departments of Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov. It was revealed high levels of markers of systemic inflammation in COPD patients are associated with disease progression and the risk of developing CHD. Control of inflammatory markers is a necessary criterion in a personalized approach to the diagnosis, prognosis and therapeutic tactics used for COPD patients. Determining the level of highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) and Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) helps in the identification of individuals at high risk for cardiovascular pathology. An increase in the hsCRP level of more than 4,5 mg/l can be considered a predictor of CHD in patients with stable COPD. The prognostic significance of the increased hsCRP level grows if combined with changes in the general blood test and increased fibrinogen levels. Increased PAPP-A levels in the blood are an independent risk factor for the occurrence and progression of CHD in COPD patients.

Keywords: coronary heart disease, with chronic obstructive pulmonary disease, general blood test, fibrinogen, highly sensitive C-reactive protein, Pregnancy Associated Plasma Protein-A.

Introduction. Coronary heart disease (CHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remain an actual problem of the 21st century due to the high mortality and disability of the population of different countries of the world, as well as the multifactorial pathological processes underlying them. The fact that the COPD pathogenesis is multi-component is indisputable today, where the main mechanism is the inflammatory process, which locally affects the respiratory tract and has systemic manifestations [1]. The main causes of systemic reactions in patients with COPD are the inflammatory activity of lung tissue cells due to chronic inflammatory process, perfusion-ventilatory hypoxemia, tissue hypoxia, activation of neutrophils/lymphocytes, increase in cytokine levels and "acute-phase" proteins [14]. According to current notions, the leading role in the pathogenesis of the progression of inflammation in COPD belongs to neutrophils, but about a third of patients with COPD (according to various data - from 10 to 40%) show an eosinophilic endotype of inflammation, which today is considered an indicator of high comorbidity, high risk of heart disease, and the marker of the response to the therapy [8]. According to epidemiological studies, COPD patients have a two to three times higher risk of developing cardiovascular events, which are the reason for about 50% of the total COPD deaths [2]. Currently, the role of inflammatory factors in forming of local and systemic clinical manifestations of atherogenesis and

development of CHD is widely emphasized [3]. It has been shown that T-lymphocytes and monocytes/macrophages are found in the intima of vessels at an early stage of atherosclerotic lesion formation, and in unstable plaques they make up more than 40% of the cellular composition of inflammatory infiltrates [4]. Analysis of experimental and multicenter clinical studies has shown that C-reactive protein levels and leukocytosis are the same independent risk factors for CHD as total cholesterol, hypertension, smoking, diabetes [5, 10]. Smoking, proinflammatory cytokines, affecting the vascular endothelium, increase its susceptibility to cholesterol, promoting the accumulation of cholesterol in the vascular walls.

Aim of the study: to determine the significance of markers of systemic inflammation in the diagnosis of coronary heart disease (CHD) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and whether there is a link between these pathological conditions.

Materials and methods. There were examined 197 men, 40-70 years old, with an average age of 56,4 ± 3,8 years. The patients were divided into 3 groups: group 1 - 44 patients with stable CHD of II and III functional class, group 2 - 76 patients diagnosed with COPD, group 3 - 77 patients with a combination of COPD and stable CHD of II and III functional class. The age, duration of COPD and CHD group were comparable. The control group consisted of 40 healthy individuals without signs of cardiovascular pathology.

The study was performed on the base of pulmonology and cardiology departments of Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after Pirogov. Verification of COPD diagnosis and comprehensive assessment of the disease was performed according to the recommendations of GOLD [14]. The diagnosis of stable CHD was established in accordance with European guidelines [6, 7].

Exclusion criteria for the study were other respiratory diseases, decompensated diseases of the kidneys, liver, blood, endocrine system; systemic connective tissue diseases; oncological diseases; organic brain diseases, alcoholism, drug addiction, substance abuse, obesity more than II degree, hypertension 2-3 degrees. After obtaining written consent to participate in the study, all the patients underwent a comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination. The body mass index, the smoker index were calculated, the COPD questionnaires were filled in: mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale), CAT (COPD Assessment Test). The complex of laboratory and instrumental studies included general blood test and urine analysis, biochemical profile, computer spirometry, pulse oximetry, chest radiography, electrocardiography. PAPP-A was determined by IBL-INTERNATIONAL PAPP-A US (ultra sensitive) Enzyme Immunoassay Kit (Germany). Statistical processing of the results was carried out by conventional methods of variational statistics using the software

package "Microsoft Excel" for "Windows 2010". The reliability of the results was evaluated using the Student's t test; differences at $p < 0,05$ were considered significant. The relationship of traits was determined using Pearson and Spearman correlation coefficients (R_{sp}).

Results and Discussion. A large number of cells is involved in the production of inflammatory mediators, the leading role is played by leukocytes. Analysis of routine detailed general blood test in patients with CHD showed no significant increase in the total number of leukocytes compared with the control group (table 1). In patients with stable COPD and in patients with comorbid pathology, the leukocyte count was moderately increased compared to the control group, although it remained within the reference values.

COPD is thought to have predominantly neutrophilic inflammation of the respiratory tract, which is associated with chronic bronchitis and verified by increased levels of neutrophils in the peripheral blood. The highest blood neutrophilosis was detected in patients with isolated COPD – $80,14 \pm 4,02\%$. The number of neutrophils in the group of patients with isolated stable CHD ($71,34 \pm 3,85\%$) was not different from the control group ($p > 0,05$), and with the combined pathology ($76,31 \pm 2,77\%$) was credibly higher than in the control group. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) was significantly higher in COPD patients and with comorbid pathology than in the control group ($p < 0,05$).

Table 1.

Criteria for inflammation in the subjects

	Control (n=40)	CHD 1 group (n=44)	COPD 2 group (n=76)	P1	COPD + CHD 3 group (n=77)	P1	P2
Number of leukocytes, $\times 10^9/L$	$5,41 \pm 0,83$	$6,84 \pm 1,31$	$8,31 \pm 1,07^*$	$>0,05$	$7,64 \pm 1,42^*$	$>0,05$	$>0,05$
Neutrophils, %	$61,92 \pm 3,1$	$71,34 \pm 3,85$	$80,14 \pm 4,02^*$	$<0,05$	$76,31 \pm 2,77^*$	$>0,05$	$>0,05$
Eosinophils, %	$1,07 \pm 0,29$	$0,89 \pm 0,41$	$1,36 \pm 0,64$	$>0,05$	$1,61 \pm 0,48$	$<0,05$	$>0,05$
Lymphocytes, %	$24,39 \pm 0,92$	$26,56 \pm 0,88$	$18,57 \pm 0,74^*$	$<0,05$	$22,17 \pm 0,63$	$>0,05$	$<0,001$
ESR, mm/hour	$5,14 \pm 1,18$	$9,26 \pm 2,57$	$15,63 \pm 2,92^*$	$>0,05$	$13,50 \pm 3,12^*$	$>0,05$	$>0,05$
hsCRP, mg/L	$0,65 \pm 0,08$	$3,43 \pm 0,29^*$	$4,79 \pm 0,31^*$	$>0,05$	$5,71 \pm 0,12^*$	$<0,001$	$<0,01$
Fibrinogen, g/L	$2,8 \pm 0,15$	$3,2 \pm 0,21$	$4,3 \pm 0,17^*$	$<0,05$	$4,2 \pm 0,19^*$	$<0,05$	$>0,05$

Note: * - the differences of indicators in comparison with the control group is significant $p < 0,05$; P1 - reliability of differences of indicators in comparison with group of patients with CHD; P2 - reliability of differences of indicators in comparison with group of patients with COPD.

A number of studies have demonstrated that the eosinophilic type of inflammation in the bronchial tree in COPD patients is associated with a high rate of comorbid pathology [8]. We did not find a significant difference between the study groups of patients when assessing the number of eosinophils in leukocyte formulas, although there was a tendency to increase the number of eosinophils in patients with combined pathology compared with the group with isolated CHD. Thus, a total blood test showed that in COPD patients and when combined with COPD with stable CHD, there was a significant increase in total leukocyte count in the control group, mainly due to neutrophils, a moderate acceleration of ESR, which, to a certain extent,

indicates the presence of nonspecific inflammatory process.

Along with the average values of the general blood test in the examined groups of patients, we studied the frequency of deviations from normal values. The cut-off points from the norm were previously selected, which amounted to $7,61 \times 10^9/L$ for the number of leukocytes in the blood, for the absolute number of neutrophils – $4,85 \times 10^9/L$, for eosinophils – $0,2 \times 10^9/L$, and for ESR – $10,5$ mm/hour. An increase in leukocyte counts compared to the cut-off point occurred in 10 (22,7%) patients with coronary heart disease, 28 (36,8%) patients with COPD, and in 32 (41,6%) patients with associated cardiorespiratory pathology. An increase in neutrophil counts was observed more frequently and

was observed, respectively, in 15 (34,1%) patients with coronary heart disease, 39 (51,3%) patients with COPD and in 44 (57,1%) with the combination of COPD and CHD. Considering the possibility of eosinophilic inflammation endotype in COPD, we determined the frequency of increase in the absolute number of eosinophils in the comparison groups, which was for the group of patients with CHD 3 (6,9%) patient, for patients with COPD - 14 (18,4%) and for the group of pa-

tients with combined pathology - 18 (23,4%). An increase in ESR was detected in groups of 10 (22,7%), 18 (23,7%) and 23 (29,9%) patients, respectively.

When comparing groups of patients with isolated COPD and COPD in combination with CHD using the method of binary logistic regression, we were unable to identify a reliable effect of CHD on the frequency of changes in the general blood test in the group of combined pathology (table 2).

Table 2.

The odds ratio when comparing the frequency of changes in blood counts in COPD patients without CHD and with the combination of COPD and CHD

Frequency of changes of indicators	COPD + CHD patients (n=77)	COPD patients (n = 76)	χ^2	P	odds ratio (OR)	confidence interval (CI)
Leukocytes	32	28	0,357	0,551	1,219	0,634-2,338
Neutrophils	44	39	0,523	0,470	1,265	0,669-2,398
Eosinophils	18	14	0,452	0,470	1,351	0,617-2,960
ESR	23	18	0,835	0,361	1,136	0,548-2,335
Fibrinogen	42	37	0,526	0,469	1,265	0,670-2,387
hsCRP	52	39	4,173	0,042	2,973	1,024-3,801

At the same time, when comparing the frequency of changes in the parameters of the general blood test, the group with isolated CHD and the main group revealed a significant effect of COPD on the frequency of

changes in patients with combined pathology of such indicators of inflammation as the number of leukocytes, neutrophils and eosinophils (Table 3).

Table 3.

The odds ratio in the comparison of the frequency of changes in the total blood count in groups of patients with isolated CHD and with the combination of COPD and CHD

Frequency of indicators changes	COPD patients +CHD (n = 77)	Patients with CHD (n = 44)	χ^2	P	odds ratio (OR)	confidence interval (CI)
Leukocytes	32	10	4,381	0,037	2,418	1,045-5,390
Neutrophils	44	15	5,955	0,015	2,578	1,194-5,565
Eosinophils	18	3	5,352	0,021	4,169	1,153-15,090
ESR	23	10	0,720	0,397	1,448	0,614-3,414
Fibrinogen	42	21	0,522	0,471	1,314	0,626-2,761
hsCRP	52	28	2,270	0,130	1,076	0,491-2,359

An increase of fibrinogen concentration in plasma, even within the reference values in patients with bronchial obstructive pulmonary disease, correlates with the risk of recurrent hospitalizations and an increased risk of complications of cardiovascular disease [11]. The level of fibrinogen in patients with angina pectoris increases before the development of myocardial infarction [12]. According to the results of our study, the level of fibrinogen in isolated and combined bronchopulmonary pathology was 1,5 times higher than in the control group ($p < 0,05$). There were no significant effects of CHD on fibrinogen levels in patients with COPD: $\chi^2 = 0,52$, OR – 1,265 with CI 0,670-2,387 (see Table 2).

C-reactive protein activates the complement system, blocks the production of inflammatory mediators through binding of phospholipids of membranes, participates in the implementation of functions of immunocompetent cells - stimulates the uptake of lipoproteins by macrophages, enhances the adhesion of leukocytes to the endothelium, so enforces inflammation cascade of systemic manifestations. It is not only a marker of systemic inflammation, but also a factor in the development of atherosclerosis, partially activates

the endothelium and smooth muscle cells, can negatively affect at NO synthesis, enhancing endothelial dysfunction [9, 10].

According to our data, the hsCRP level was significantly higher in all patient groups compared to the control group (see Table 1). It is noteworthy that there is a significant increase in the level of hsCRP in patients with combined pathology of COPD and CHD. Increasing this rate by 1,7 times in patients with comorbid pathology compared with patients with isolated CHD and 1,2 times compared with patients on isolated COPD, respectively, increases the risk of pathological instability and cardiovascular catastrophes. According to ACC/AHA guidelines, $\text{hsCRP} \geq 2$ mg/l is an independent cardiovascular risk factor in healthy subjects. The cut-off point we set for hsCRP did not differ from the conventional and was equal to 2,1 mg/l. Regression analysis confirmed the importance of increasing the level of hsCRP in the occurrence of CHD in patients with COPD- odds ratio was equal to 2,973, CI - 1,024-3,801 (see table 2).

The influence of COPD on the frequency of the increase ESR, hsCRP, fibrinogen was less significant (see Table 3).

The data obtained gives the reason to think that the frequency of increasing hsCRP level in the blood is significantly affected by the presence of CHD in patients with combined pathology. When using multiple regression analysis, it was found that an increase in COPD patients with a hsCRP level of more than 4,5 mg/l gives the reason to suspect the presence of CHD in them, even in the absence of other reasons for its increase.

When comparing inflammatory activity in patients with isolated COPD with varying degrees of airflow limitation, it was determined that hsCRP tended to increase with decreasing of pulmonary function. In terms of total peripheral blood leukocyte count in the examined patients, it was highest in patients with very severe bronchial obstruction, and ESR in patients with COPD GOLD 3. According to several authors [13, 14, 15] the level of fibrinogen correlates with FEV1, risk of re-hospitalizations, the frequency of exacerbations of COPD. In our work, the level of fibrinogen was significantly higher in all groups of patients compared to the control group, but did not differ significantly in the subgroups.

When activated, inflammation increases the proteolytic activity of macrophages with the participation of metalloproteinases, which leads to a decrease in the thickness and strength of the fibrotic atheroma. The presence of latent nonspecific vascular inflammation is a factor in endogenous destruction in atherosclerotic plaques [3]. Several studies have noted that elevation of PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A - zinc-containing matrix metalloproteinase) is associated with atheroma instability and is a predictor of adverse cardiac events [2]. The PAPP-A level in our study in the control group was $3,12 \pm 0,42$ mIU/L. In patients with stable CHD, the PAPP-A level moderately but significantly exceeded the control group ($5,61 \pm 0,23$ mIU/l, $p < 0,05$). In COPD patients, the degree of change in the PAPP-A level was unreliable ($4,03 \pm 0,32$ mIU/l, $p > 0,05$). When combined with CHD and COPD, a slightly higher degree of increase in PAPP-A was observed compared to the group of patients with isolated CHD ($6,34 \pm 0,26$ mIU/l, $p < 0,05$). An increase in PAPP-A compared to the cut-off point (3,5 mIU/l) occurred in 14 of 76 COPD patients, 37 of 44 patients with coronary heart disease, and 59 of 77 patients with comorbid pathology. Highly significant influence of CHD on the level of PAPP-A in patients with combined pathology was found: OR = 14,516, CI- 6,627-31,798, while the effect of COPD on the frequency of PAPP-A level increase was insignificant. The obtained data give grounds to consider the level of PAPP-A as a reliable criterion and predictor of CHD in patients with COPD.

It can be considered that increased local inflammation in the bronchi and pulmonary parenchyma exerts a systemic effect and contributes not only to the progression of COPD, but also to the activation of systemic vascular inflammation, the development and progression of atherosclerosis and cardiac pathology with the subsequent destabilization of atherosclerotic. This may be indicated by the correlation between PAPP-A content and blood hsCRP levels in patients with COPD

and coronary heart disease ($r = 0,41$, $p < 0,05$). We found no convincing correlation of PAPP-A level with age ($r = 0,18$), body mass index ($r = 0,17$).

Conclusion. The development of inflammatory syndrome, which becomes systemic in COPD, indicates the transition of the pathological process to a new quality - from isolated damage of the bronchopulmonary system to damage the entire body.

The results of the study indicate that high levels of markers of systemic inflammation in COPD patients are a factor in the rapid progression of the disease, high risk of exacerbation of COPD, risk of developing coronary atherosclerosis, CHD. Control of inflammatory markers is a necessary criterion in a personalized approach to the diagnosis, prognosis and accepted therapeutic tactics for COPD patients. Plasma marker of chronic systemic latent inflammation hsCRP is required for the identification of individuals at high risk for cardiovascular pathology. Detection of increased (more than 4,5 mIU/l) level of PAPP-A in the blood plasma of patients with COPD makes it possible to distinguish risk groups for CHD, even in the absence of its explicit clinical manifestations.

References

1. Гуменюк, М.І., Ігнат'єва, В.І., Матвієнко, Ю.О., Ільїнська, І.Ф., & Харченко-Севрюкова, Г.С. (2014). Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал, (3), 33-36.
2. Romanova, V. (2018). Pregnancy-associated plasma protein a as the criterion of coronary artery disease destabilization, Abstracts of 86th European Atherosclerosis Society Congress «EAS Congress 2018». Lisbon, Portugal.
3. Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M.J., Drexel, H., ... & Reiner, Ž. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal, 37(39), 2999-3058.
4. Гавришева, Н.А., Алексеева, Г.В., Бойко, А.И., & Панов, А.В. (2017). Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал, 11 (151), 86-92. doi: 10.15829/1560-4071-2017-11-86-92.
5. Григорьева, Н.Ю., Майорова, М.В., Королёва, М.Е., & Самолук М.О. (2019) Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив, 91 (1), 16-47. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000027
6. Боев, С.С., Доценко, Н.Я., Дедова, В.О., Шехунова, И.А., & Яценко, О.В. (2016). Ассоциация ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких: терапевтические проблемы и клинические последствия. Медицинские новости, 7 (262), 8-12.
7. Bansilal, S., Castellano, J.M., & Fuster, V. (2015). Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. International journal of cardiology, 201, 1-7.
8. Феценко, Ю.І., & Назаренко, К.В. (2017). Еозинофільне запалення у хворих на бронхіальну

астму в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень: клініко-функціональна характеристика, ризики розвитку коморбідної патології. Астма та алергія, 3, 7-14.

9. Anogeianaki, A., Angelucci, D., Cianchetti, E., D'alessandro, M., Maccauro, G., Saggini, A., ... & Tripodi, D. (2011). Atherosclerosis: a classic inflammatory disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24(4), 817-825. doi:10.1177/039463201102400401.

10. Ridker, P.M. (2016). Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *European Heart Journal*, 37(22), 1720-1722. doi:10.1093/eurheartj/ehw024.

11. Mannino, D.M., Tal-Singer, R., Lomas, D.A., Vestbo, J., Barr, G., Tetzlaff, K., ... & Martin, U.J. (2015). Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 2(1), 23-34. doi:10.15326/jcopdf.2.1.2014.0138.

12. Marks, G.B. (2018). Guiding policy to reduce the burden of COPD: the role of epidemiological research. 405-406. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211356

13. Hawkins, G.A., Ampleford, E.J., Ortega, V.E., Li, X., Peters, S.P., Barr, R.G., ... & Martinez, F.J. (2015). C54 COPD EPIDEMIOLOGY: TOBACCO: Evaluation Of Genetic Variants In Il6 And Il6r In The Nhlbi Subpopulations And Intermediate Outcome Measures In COPD Study (spiromics). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191, 1.

14. Shireen Mirza, MBBS, Ryan D. Clay, MD, Matthew A. Koslow, MD, Paul D. Scanlon (2018). MD COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc.*, 93(10), 1488-1502. doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.05.026

15. Верткин, А.Л., Скотников, А.С., Тихоновская, Е.Ю., Оралбекова, Ж.М., & Губжокова, О.М. (2014). Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*, 22(11), 811-816.

16. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І. (2018) Сучасні погляди на діагностику та лікування хронічного обструктивного захворювання легень. *Український пульмонологічний журнал*, (3) додаток, 16–18.

RAPID RESPONSE WITH USE IN RADIOSENSITIZER OF STEREOTACTIC RADIOSURGERY IN THE TREATMENT OF BRAIN METASTASES POSTERIOR FOSSA

Griazov A.

State Institution «Institute of neurosurgery named after academic A.P.Romodanov of NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Gryazov A.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Medvedovskaya Yu.

State Institution «Institute of neurosurgery named after academic A.P.Romodanov of NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

ABSTRACT

The role of hypoxic radiosensitizers (RS), metronidazole (M) and nimorazole (N), during stereotactic radiosurgery (SRS) in the treatment of metastases (MTS) of the posterior fossa (PF) was studied. The results obtained during the first three weeks (7, 14, and 21 days after SRS) demonstrated the high efficiency of radiosurgery using MTS, in the form of a rapid decrease in tumor volume, swelling zone, and signs of mass effect, comparable to surgical resection.

Stereotactic radiosurgery + hypoxic radiosensitization (SRS+RS) was performed in 20 patients with metastases of posterior fossa, who took 2 g orally before a 2-hour radiosurgery session. metronidazole (12 patients), or 2g. nimorazole (8 patients). In 7 patients, the primary tumor was non-small cell lung cancer (NSCLC), in 6 - breast cancer (BC), in 4 - melanoma (ML) and in 3 - renal cell carcinoma (RCC).

Each patient was observed for 3 weeks, every 7 days. The control was carried out according to MRI. MRI data were compared before and after radiosurgery. Both linear dimensions and metastasis volume were measured, as well as a decrease in tumor volume as a percentage of the original volume. To compare the effect of treatment of SRS without the use of RS, a control group of 8 patients with metastases of PF who received SRS without prior administration of radiosensitization preparations was presented.

In all 20 patients, the size of metastases decreased already at the first MRI control, 7 days after SRS + M. On average, a decrease in the volume of metastases occurred by 40% of the initial volume (in the range from 20 to 60%) during the first 7 days after SRS + RS, by 46% (in the range from 24 to 68%) during 14 days and by 50 % (in the range from 30 to 70%) within 21 days after SRS + RS. Edema was completely reduced in 62.5% of foci after 7 days, in the remaining 37.5% it decreased by more than 50% 14 and 21 days after SRS + RS. Neurological status improved in all 20 patients during the first week after SRS + RS. There were no signs of local or remote tumor recurrence over the indicated period of time. Of the side effects apparently associated with taking metronidazole in two patients, hiccups were noted (on the second and third day after SRS + M).

In the control group, changes in the volume of metastases (increase or decrease) after SRS during the first three weeks did not occur.

The use of the metronidazole radiosensitizer during stereotactic radiosurgery significantly increases the effectiveness of the treatment of brain metastases, with a quick response to treatment, in the form of a decrease in the tumor volume, the area of perifocal edema and the elimination of signs of mass effect comparable to surgical resection. This is especially true for metastases of the posterior fossa, in which tumor recurrence after surgical resection and postoperative complications are more often observed.

Keywords: stereotactic radiosurgery, hypoxic radiosensitizers, metastases of the posterior fossa.

Introduction

The therapeutic effect of radiation therapy using linear accelerators for relatively large tumors more than a few centimeters in diameter is reduced to one third than for small tumors due to the presence of numerous hypoxic tumor cells and an abundance of antioxidant enzymes, including peroxidase and catalase. This is because approximately two-thirds of the therapeutic effect of linear accelerators is associated with the indirect action of x-rays and / or electrons on hydroxyl radicals in the cytoplasm and intracellular water molecules. Thus, in the absence of oxygen in tumor tissues, the effect of X-rays and electrons is reduced to one third of standard efficiency [1].

The so-called bioreductive agents are substances that are reduced by "biological" enzymes to active and toxic metabolites. The chemical nature of these substances is such that their metabolism is most active in the absence of oxygen, they have selectivity for anaerobic tumor tissue, on which their principle as a radiosensitizer is based [1,2]. Such hypoxic radiosensitizers include metronidazole and nimorazole, which, when cleaved in anaerobic tumor cells, generate reactive oxygen species [2].

There are not many articles in the world literature devoted to radiotherapy of brain metastases using metronidazole [3,4,5,6], where their role in the treatment of brain metastases is ambiguous, however, there are no works that would study the role of RS in carrying out SRS.

However, in 1994 the work of Acharya DK was published, in which a retrospective analysis of the radiotherapeutic treatment of 717 patients with various oncological diseases in combination with metronidazole was carried out. Metronidazole was used in a dosage of 2g, 4 hours before the radiotherapy session, for 5 days, for a total of 6-7 weeks. And according to the results of the study, a positive response of tumors to radiotherapy with metronidazole was noted [3]. On the contrary, in other works (Aiken R, Leavengood JM, Kim JH et al. 1984) on the use of metronidazole for irradiation of the whole brain (WBRT) brain metastases, it was noted that, on the one hand, the combination of WBRT with RS did not affect either on the median of survival, nor on the local and remote control of tumor growth, and on the other hand caused a number of side effects, including nausea and vomiting, because of which 10% of patients refused to take metronidazole during treatment [4]. This was confirmed by a randomized study by Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J et al, 1984, in which, in the group using WBRT alone, the average survival was 14 weeks, and in the group with WBRT + metronidazole, only 12 [5] or more a late 2009 study by Gustavo AV, Gustavo BM, Ellen C., et al, in which, by the example of a large group of patients (2013 patients with brain metastases), the average survival, local and

remote control of tumor growth in patients with WBRT and WBRT + were studied radiosensitizers (including metronidazole) and no reliable individuals in the group using radiosensitizers, with the exception of motexafin [6], the study of the therapeutic effect of which in combination with WBRT was carried out in other works in the treatment of multiple metastases with emphasis on neurocognitive functions during treatment, and further scientific work using metronidazole in combination with radiotherapy were deemed inappropriate [6,7].

Material and methods

For the period 2012–2017 (five years) at our institute, stereotactic radiosurgery was performed for patients with metastases in metronidazole - 12 patients and nimrazole - 8 patients.

In 8 patients, non-small cell lung cancer (NSCLC) was the primary tumor, in 6 - breast cancer (BC), in 4 - melanoma (ML) and in 3 - renal cell carcinoma (RCC). Patients were 11 men and 9 women. The average age was 55 years (ranging from 30 to 80 years). In 7 cases, there was a single (solitary) metastasis, in 5 - single (2-3 metastases) and in 8 - multiple metastases (from 4 to 12 lesions).

Each patient was observed for 3 weeks, every 7 days. With a small tolerance in 3 cases (for 2-3 days). The control was carried out according to MRI. MRI data were compared before and after radiosurgery. Both linear dimensions and metastasis volume were measured, as well as a decrease in tumor volume as a percentage of the original volume.

The treatment was carried out on a linear accelerator "Trilogy" (Varian, USA). Patients underwent fixation of the stereotactic frame, or the application of a BrainLAB thermoplastic mask and topometric CT preparation using the BrainLAB localizer. Planning was carried out on the iPlan workstation using MRI and CT data. The IMRT + Dyn Arc technique was used. 4 hours before SRS, patients took 4 oral metronidazole capsules (500 mg each) with a total dosage of 2 g, or a similar dose dosage nimrazole capsule. All patients tolerated treatment well.

Results

The most significant changes according to MRI data were already observed during the first 7 days in two patients with metastases to the brain of non-small cell lung cancer (NSCLC). Moreover, in one patient the metastasis volume for the first 7 days decreased by more than 7 cm³, which amounted to 27% of the initial volume (Fig. 1), for 14 days - by 10 cm³ (Fig. 2), for 21 days - by 14 cm³, then there are more than 50% of the original volume (Fig. 3). In another patient with NSCLC solitary metastasis, 7 days after SRS + M, the tumor volume decreased by 3 cm³, which amounted to 32% of the initial metastasis volume (Fig. 4) and in one patient by 2.587 cm³, which amounted to 20% of the primary volume (fig. 5). In a patient with melanoma

metastasis, the tumor volume decreased by 4 cm³ in the first 7 days, which amounted to 25% of the initial tumor volume (Fig. 6). In a patient with metastases of breast cancer (number 3), a decrease in foci after SRS + M was observed every subsequent 7 days, after 21 days

their volume decreased by more than 50%, the edema zone was completely reduced (Figs. 7-8). In a patient with 6 metastases of NSCLC 10 days after SRS + M, there was a decrease in the size of all metastases by an average of 46.1% (Table 1).

Table 1.

MRI data of 6 brain metastases in a patient with NSCLC before and 10 days after SRS+M

№ tumor	V before SRS+M (sm ³) and dosis(Gr)	V after SRS+M (10 day) in sm ³	Volume reduction (percent)	Reduction of the area of edema (in percent)	Reduction of signs of mass effect	Contrast reduction
Tumor 1	0,043 (12,5)	0,017	60	96	+	+
Tumor 2	3,588 (12)	2,305	36	44	+	+
Tumor 3	0,999 (12)	0,505	49	100	-	+
Tumor 4	0,250 (12)	0,117	53	86	+	+
Tumor 5	11,389 (11)	8,781	23	70	+	-
Tumor 6	0,925 (12)	0,407	56	100	+	+
Mean	2,865 (12Гр)	2,022	46,1	82,6	+	+

Patients tolerated the treatment well. Neurological status improved in all patients during the first 7 days. Of the side effects after taking metronidazole, hiccups were noted on days 2 and 3 after SRS + M.

Treatment planning, treatment, and follow-up

All patients were initially examined by a neurosurgeon of a specialized clinic, and then by a radiation therapist, or the head of the department of radio neurosurgery, the final decision on radiosurgery was made by a multidisciplinary consultation, which included an oncologist, neurosurgeon-oncologist and chemotherapist.

The time of the first imaging was determined by the treating radiation therapist, according to the algorithm of the neuroimaging technique for monitoring patients after SRS. During the first 6 months, the department practiced more frequent MRI scans, every week for the first month, and then after 6 and 12 weeks, but the results showed that the peak of the exponent of an early decrease in tumor volume falls on the first week, when the average is 50 % of the treated foci decrease on average by 50% (Fig. 1).

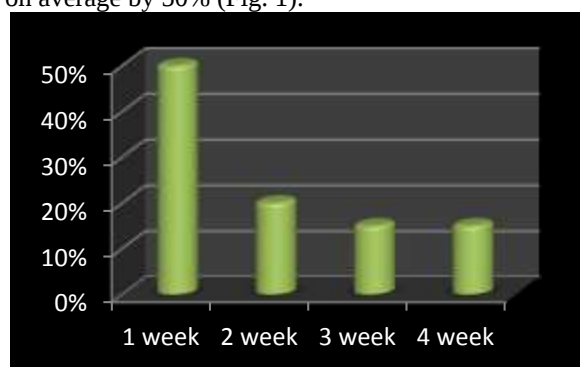


Fig. 1 Exponent for the reduction of metastases during the first 4 weeks after SRS

1 week - 50% (95% confidence interval 1.2–100.0)

2 weeks - 20% (95% confidence interval 3.93–36.07)

3 weeks - 15% (95% confidence interval 3.6–26.4)

4 weeks - 15% (95% confidence interval 1.2–28.8)

Therefore, the first week was chosen as the most significant in the percentage exponent of the tumor's early response to SRS, as well as 6 and 12 weeks after SRS, as the generally accepted standard observation periods.

Patients were observed until death or until the observation stopped for other reasons.

Data measurement

Tumor volume analysis was performed using a T1-weighted post-contrast image with a slice thickness of 1 mm. All volume measurements for objectivity of calculations were carried out by an independent radiologist who did not have information on the patient at the workstation and radiation therapist at the planning station. Pictures were randomly selected from the total number of patients available and time points in order to limit bias during measurements. In patients with multiple metastases (> 4), only 4 of the largest metastases were measured.

Tumors were distributed at each subsequent point in time as follows:

- * decrease (decrease by $\geq 20\%$)
- * stability ($\pm 20\%$ of the original volume)
- * increase in volume by $\geq 20\%$ compared to the original.

The observation was carried out: firstly, to compare the results of an early and quick response in groups with and without radiosensitization, and secondly, to exclude local and remote tumor recurrence and analyze the results of overall survival in groups.

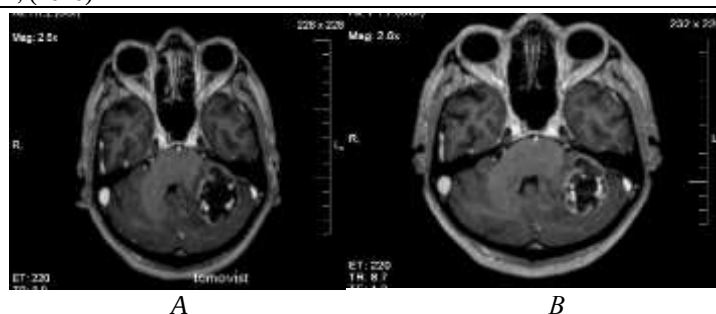


Fig. 2 A 52-year-old patient with solitary metastasis of NSCLC in the left hemisphere of the cerebellum. MRI (post-contrast T1WI) before (A) and after 7 days after SRS+M (B). The volume decreased by 27%, the area of edema was reduced.

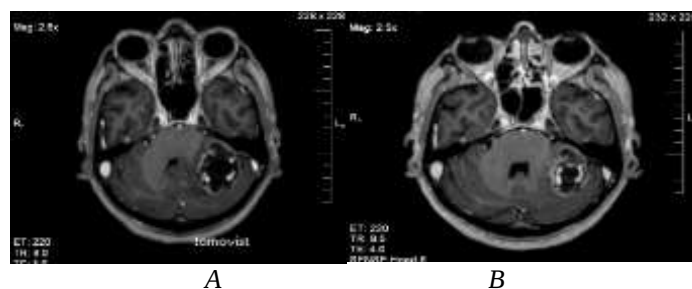


Fig. 3 The same patient. MRI before (A) and 14 days after SRS+M (B)

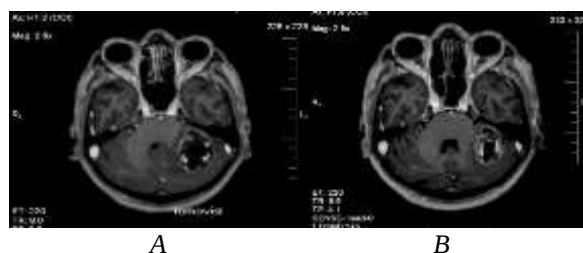


Fig. 4. The same patient. MRI data before (A) and 21 days after SRS+M (B). From 26,200 cm³ the volume of metastasis as a whole decreased to 12 cm³ (by more than 14 cm³ in 21 days).

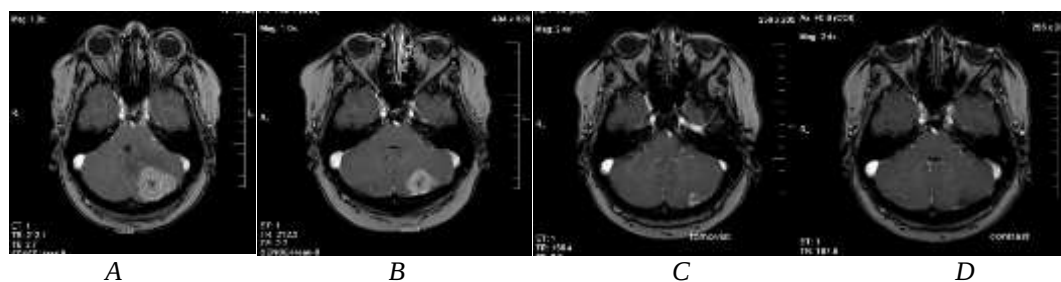


Fig. 5. The woman is 42 years old. Solitary metastasis of breast cancer in the left hemisphere of the cerebellum. MRI before SRS (A) and after SRS+M, in a week (B), 12 weeks (C) and 12 months (D). Within a week, the initial metastasis volume decreased from 22.0 cm³ to 6.8 cm³ (30.9%). After 12 weeks, the complete response (a small area of scar tissue remains), after 12 months, a small local expansion of the subarachnoid space at the tumor site. Prior to SRS, the KPS 60 index (pronounced stato-coordination disorders and speech impairment). A week later, neurological symptoms regressed. KPS increased from 60 to 90 points.

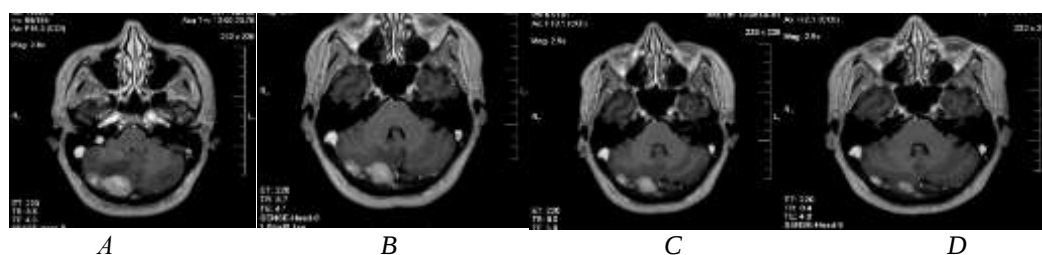


Fig. 6. A 40-year-old patient with multiple breast cancer metastases. MRI data before (A), after 7 (B) 14 (C) and 21 days after SRS+M (D.) The focal volume decreased significantly. The area of edema was reduced after 7 days.

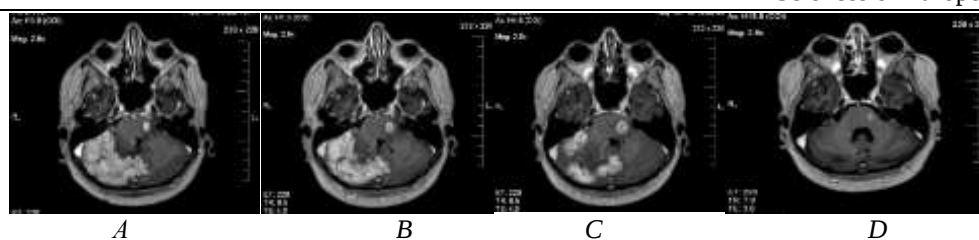


Fig. 7. A 36-year-old patient with multiple breast cancer metastases (12 lesions). The treatment was carried out in three fractions of 7 Gy. MRI before fSRS (A), a week after fSRS+M (B), 3 weeks (C) and 6 weeks (D). Complete regression of foci in the right hemisphere of the cerebellum and in the brainstem. In general, the complete answer is ten out of twelve metastasis. The clinical status showed significant improvement (there were pronounced stato-coordinating disorders, visual and speech disorders, functional dependence before SRS), a significant regression of neurological symptoms a week after SRS, KPS rose from 60 to 90 points.

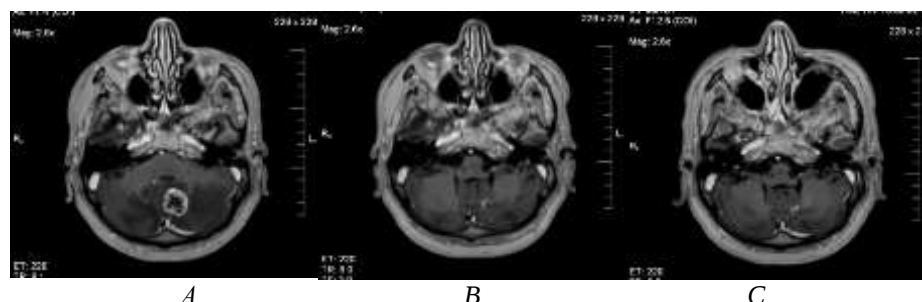


Fig. 8. The man is 60 years old. Solitary metastasis of colorectal cancer. MRI before SRS (A) and after SRS+N after a week (B) and 6 weeks (C).



Fig. 9. A woman with single breast cancer metastases, including in the brain stem. MRI before SRS (A) and after fSRS+N a week (B) and 12 weeks (C). Reduction of the lesion a week after fSRS+N from the initial volume from 9.0 cm³ to 4.0 cm³ (55.5%). Full answer in 12 weeks.

Discussion

Since in the world literature we did not find similar works on the single use of metronidazole (M) for single-fraction stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases, we proceeded in determining the dosage of the drug from the work on the use of metronidazole for total brain irradiation [3,4,5,6]. That is why it was decided to use a dose of 2g. The first patient was a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC).

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer mortality and the most common source of brain metastases. It is estimated that 30 to 50% of patients with lung cancer undergo metastasis to the brain during the course of the disease [8]. Without treatment, patients with metastases to the NSCLC brain have a median survival of 4 weeks and almost all die due to intracranial progression of the process, and not because of the development of the primary tumor [9]. Management and treatment of patients with metastatic

brain tumors are complex and depend on several factors, including: age, Karnowski status, number of metastases and control of the growth of the primary tumor. Treatment options for NSCLC metastases may include: WBRT and SRS [10]. However, a number of randomized trials showed an adverse effect of WBRT on neurocognitive functions, which, in turn, correlate with a decrease in the quality of life [8,9,10]. In contrast, SRS provides great benefits in locally controlling tumor growth, with little risk of neurological disorders [10,11].

The problem during SRS remains the decision on the choice of dose for large metastases [12].

We took into account the experience of our colleagues and the data of world literature, as well as the recommended RTOG protocols for tumors larger than 3 cm. Therefore, in the treatment of the first patient, based on the size of the metastasis (more than 26 cm³), the localization of the process in the PF, near the brain stem, we limited ourselves to the prescribed dose of 12 Gy [13], as well as in two cases with the presence of

multiple metastases (number 8), the prescribed doses in radiosurgical treatment of multiple metastases [14].

In addition, taking into account the literature data that a number of radiosensitizer preparations (such as metronidazole) increase the effectiveness of radiation therapy for malignant tumors, overcoming their hypoxicity, by saturating O₂, we decided to use metronidazole once in single-fraction SRS in order to determine the effectiveness of its role as a radiosensitizer.

The surprise after SRS + M of the first patient was the effect of a rapid decrease in tumor volume after 7 days. Further observation showed a decrease in metastasis after 14 days by another 3 cm³. Despite the fact that we determined a decrease in the volume of metastasis in 14 days by 10 cm³, the structure of the metastasis and even the shape practically did not change, and the diffusion coefficient (ADC) decreased from 1.2 to 1.0, apparently due to tumor cell densification. The decrease in tumor volume was due to the necrotic zone in the center of the focus. We have observed an effect that is best described by the term “tumor compression”. And, most likely, it was a consequence of the action on metronidazole tumor cells, and not the actual radiosurgical effect, the effect of which we expected no earlier than 4-6 weeks after SRS. Nevertheless, it was a significant reduction in tumor volume and complete reduction of the edema zone after 7 days that completely eliminated the signs of mass effect, which could lead to the development of occlusive hydrocephalus and posed a threat to the patient's life.

Further observations, however, showed that the size of metastases in NSCLC is also reduced due to the solid component of the tumor. So in another patient with a decrease in tumor volume by 32% in 7 days, this was due to the peripheral solid part of the tumor, the contrast intensity of which was almost halved. We also paid close attention to the perifocal zone of edema, signs of mass effect and the degree of contrast of the tumor. And in most cases, we observed either complete or partial reduction of the edema zone and signs of mass effect, with a decrease in the severity of contrast already 7 days after SRS + M.

The results of a quick response to SRS + M with NSCLC metastases have pushed us to use CPX + M for brain metastases of radioresistant melanoma and radiosensitive metastases of breast cancer, which also led to positive treatment results in the form of a quick response to SRS + M.

Thus, in our observations, the one-time use of metronidazole as a radiosensitizer, with stereotactic radiosurgery (SRS + M) of brain metastases, we found significant treatment efficacy in NSCLC, melanoma and breast cancer. It is worth considering that we considered the observation period during the first 3 weeks (until, as a rule, the expected SRS result without metronidazole within 4-6 weeks), precisely with the aim of observing a quick response to treatment and eliminating signs of a mass effect that pose a threat life of the patient. At the same time, we continue to monitor patients with the aim of local and remote control of tumor growth, followed by determination of median survival. Our plans also include SRS + M in patients with brain metastases in other primary tumors.

Conclusions

A single use of the metronidazole radiosensitizer during single-fraction stereotactic radiosurgery significantly increases the effectiveness of the treatment of brain metastases, with a quick response to treatment, in the form of a decrease in the tumor volume, the area of perifocal edema and the elimination of signs of mass effect comparable to surgical resection.

References

1. Acharya D.K. Role of metronidazole in radiation therapy (a review of 717 cancer cases). *Indian J Med Sci* 1994 May; 48(5):111–6.
2. Aiken R., Leavengood J.M., Kim J.H. et al. Metronidazole in the treatment of metastatic brain tumors. Results of a controlled clinical trial. *J. Neurooncol.* 1984;2(2): 105–11.
3. Andrews D.W. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet/ Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. [et al.] // 2004, 363:1665-1672.*
4. Aoyama H., Shirato H., Tago M., et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2483–2491, 2006.
5. Aoyama H., Tago M., Kato N., et al. Neurocognitive function of patients with brain metastases who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 1388–1395, 2007.
6. Eyre H.J., Ohlsen J.D., Frank J. at all.: Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment of metastatic cancer to brain. *Journal of Neuro-oncology* 1984, 2:325-30.
7. Hall E.J. The oxygen effect and reoxygenation. In: Hall EJ, editor. *Radiobiology for the Radiologist*. 5th edition. J.B. Lippincott Co; Philadelphia, PA: 2000. pp. 91–111.
8. Harrison Harrison L.B., Chadha M., Hill R.J., Hu K., Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. *Oncologist* 7 (6):2002. pp. 492–508.
9. Gustavo A.V., Gustavo B.M., Ellen C.F., at al. Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases. *Jornal of Experemental&Clinical Cancer Research* 2009, 28:1
10. Mariya Y., Sekizawa G., Matsuoka Y. et.al. Outcome of stereotactic radiosurgery for patients with non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *J Radiat Res (Tokyo)*, 51 (2010), pp. 333–342.
11. Meyers C.A., Smith J.A., Bezjak A., et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: Stereotactic Radiosurgery for Multiple Brain Metastases *Journal of Radio-surgery and SBRT* Vol. 1 2011 39 results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22:157–165, 2004.
12. Molenaar R. et al. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery

of brain metastasis. Br J Neurosurg, 23(2009), pp.170–178.

13. Shaw E. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90–05/ Shaw E, Scott C, Souhami L [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 47:291–298.

14. Sahgal A, Barani IJ, Novotny J Jr, et al. Prescription dose guidelines based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78: 605–608, 2010.

ДИНАМІКА ГЕМОДИНАМІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ, З РІЗНИМИ ПРОЯВАМИ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ

Гудар'ян Ю.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
(кафедра неврології)

THE DYNAMICS OF HEMODYNAMIC CHANGES IN PATIENTS WHO HAD A COURSE OF ISCHEMIC STROKE, WITH DIFFERENT MANIFESTATIONS OF NEUROPSYCHOLOGICAL DISORDERS IN THE RECOVERY PERIOD

Gudarian Yu.

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"
(Department of Neurology)

АНОТАЦІЯ

Проведена УЗДГ у хворих у ранньому відновному періоді після перенесеного ішемічного інсульту дозволила визначити неоднозначні клініко-доплерографічні зміни захворювання. Церебральна гемодинаміка в зоні сонних артерій (BCA, CMA і ПМА) на боці ураження характеризувалась більш низькими показниками систолічної середньої й максимальної лінійної швидкості кровотоку й найбільшою асиметрією кровотоку, ніж з боку здорової півкулі. Ця закономірність співвідноситься з відомими даними літератури.

Установлено, що збільшення асиметрії кровотоку й наростання структурно-морфологічних судинних змін (зокрема атеросклерозу) асоційовано у хворих з ішемічним інсультом поєднаними з основним захворюванням порушеннями артеріального тиску й системи гемостазу, змінами білкових фракцій крові, вмістом глюкози в крові. Наявність у хворих з наслідками ішемічного інсульту перерахованих відхилень супроводжується більш вираженим пригніченням цереброваскулярної динаміки, що характеризується зниженням швидкості кровотоку, ростом асиметрії кровообігу, особливо в CMA і ПМА артеріях більшою мірою на стороні ураження, ніж у здоровій півкулі. Установлено, що між показниками церебральної гемодинаміки й неврологічним статусом існує пряма залежність ($r = 68$). Відзначено, що більш значущі гемодинамічні зміни в каротидному басейні в пацієнтів з помірними неврологічними розладами, менш суттєві – в осіб з легкими проявами неврологічної патології.

ABSTRACT

Doppler ultrasonography performed in patients in the early recovery period after an ischemic stroke made it possible to determine ambiguous clinical and dopplerographic changes in the disease. Cerebral hemodynamics in the zone of the carotid arteries (ICA, MCA and PCA) on the affected side was characterized by lower systolic average and maximum linear blood flow velocities and greater asymmetry of blood flow than on the healthy hemisphere. This pattern is consistent with the known literature.

It was established that an increase in the asymmetry of blood flow and an increase in structural and morphological vascular changes (in particular atherosclerosis) are associated in patients with ischemic stroke, combined with the main disease of disorders of blood pressure and hemostasis, changes in blood protein fractions, and blood glucose. The presence of these deviations in patients with the consequences of ischemic stroke is accompanied by a more pronounced inhibition of cerebrovascular dynamics, which are characterized by a decrease in blood flow velocity, an increase in asymmetry of blood circulation, especially in the MCA and PCA arteries, to a greater extent on the side of the lesion than in the healthy hemisphere. It was found that between the indicators of cerebral hemodynamics and neurological status, there is a direct relationship ($r = 68$). It was noted that more significant hemodynamic changes in the carotid pool in patients with moderate neurological disorders, less significant in individuals with mild manifestations of neurological pathology.

Ключові слова: ішемічний інсульт, когнітивні розлади, церебральна гемодинаміка.

Keywords: ischemic stroke, cognitive impairment, cerebral hemodynamics.

Актуальність дослідження. Висока актуальність проблеми ішемічного інсульту визначається широтою й подальшим зростанням захворюваності,

високими показниками непрацездатності й інвалідизації хворих, розвитком цілого ряду ускладнень і високою смертністю [1,2,3].

Хворі з наслідками мозкового інсульту складають найбільш тяжкий контингент нейрореабілітаційних установ. Дана ситуація обумовлена, на думку дослідників, перш за все, тривалим збереженням і недостатнім регресом основних симптомів ішемічного інсульту – когнітивних розладів, які виникають у результаті перенесених гострих судинних уражень головного мозку [4,5]. Виявлено зв'язок когнітивних розладів з нейродистрофічними ураженнями відділів головного мозку, що надали, артеріальною гіпертензією, станом ліпідного й вуглеводного обміну, змінами в системах згорання, протизгорання, а також фібринолітичній системі крові [4,6,7].

Існує думка, що наявність названих патогенетичних факторів когнітивних розладів є несприятливою прогностичною ознакою протікання відновного періоду у хворих, які перенесли ішемічний інсульт (О.Д. Шульга, 2008). Однак, відомостей, які є в даній галузі, досить мало, як правило, вони носять фрагментарний та іноді суперечливий характер.

Методом УЗДГ проведено дослідження церебральної гемодинаміки в басейнах ВСА у 65 хворих з наслідками гемісферного ішемічного інсульту у віці від 45 до 62 років. Серед них 39 чоловіків і 26 жінок. Усі пацієнти мали ідентичну локалізацію процесу, як правило, в одному судинному басейні, що підтверджувалось КТ чи МРТ дослідженнями.

У загальному комплексі клініко-лабораторного й інструментального дослідження у хворих були використані методи, направлені на виявлення неврологічних розладів, які поєднуються з артеріальною гіпертензією, порушеннями гемостазу, білкового й вуглеводного обміну. Це дало можливість на попередньому етапі розділити пацієнтів на дві групи. Першу склали 29 (44,6%) пацієнтів, які мають легкі когнітивні розлади, що супроводжуються несуттєвими зсувами у них показників в'язкості крові, холестеринового обміну, малозначним підвищенням артеріального тиску (у середньому 144/92 мм.рт.ст.). У другу групу – 36 осіб (55,4%) – включались хворі з діагнованими помірними

нейропсихічними відхиленнями, які проявляються на фоні підвищеного артеріального тиску (більше 150/90 мм.рт.ст., у середньому 170,5/99,2 мм.рт.ст.), високим рівнем показників в'язкості крові, холестерин ліпопротеїдів низької щільності й глюкози крові.

Контрольну групу склали 20 здорових донорів-добровольців, без ознак цереброваскулярної патології, аналогічного віку з хворими.

У процесі динамічних спостережень у ранньому відновному періоді (через 2-3 місяці після перенесеної гострої судинної катастрофи) усім пацієнтам була проведена дворазова УЗДГ: безпосередньо перед початком й після завершення курсу реабілітаційних заходів.

З урахуванням локалізації процесу (у каротидному басейні) вимірювались показники церебрального кровотоку у басейнах внутрішньої сонної артерії (ВСА), середній мозковій артерії (СМА), передній мозковій артерії (ПМА) й хребетній артерії (ХА), з обох боків.

У всіх перерахованих артеріях на боці мозкового конфлікту, який відбувся, реєструвалось найбільш значуще зниження показників швидкості кровотоку.

Крім того, показники швидкості кровотоку у ВСА, ПМА, СМА й ХА в пацієнтів, які страждають на супутню гіпертонічну хворобу, мають високий коефіцієнт атерогенності, підвищену активність коагуляційної системи крові, виявились гіршими й достовірно відрізнялись від отриманих у групі хворих без вищезгаданих супутніх патологічних станів. При цьому слід підкреслити, що вираженим змінам підлягали як середня, так і максимальна систолічна лінійна швидкість кровотоку (ЛШК). Аналіз показав, що найбільш суттєве погіршення церебральної гемодинаміки виявлялось у басейні СМА, найменше – в хребетній артерії (ХА).

Середні значення показників швидкості кровотоку по правих і лівих основних магістральних артеріях головного мозку подані в таблицях 5.1. і 5.2.

Таблиця 5.1.

Допплерографічні показники середньої систолічної швидкості кровотоку (V_{pse}) в магістральних судинах головного мозку у хворих 1 і 2 груп (М±m, см/с)

Показники середньої систолічної лінійної швидкості кровотоку в магістральних артеріях	Групи досліджуваних					
	1 група (n = 26)		2 група (n = 36)		контрольна група (n = 20)	
	права	ліва	права	ліва	права	ліва
ВСА	72,8±3,5*	69,8±3,3*	70,1±4,8*	61,0±2,0**	79,9±3,7	77,7±4,0
СМА	82,3±5,8*	76,4±2,5*	76,3±2,3*	58,8±4,1**	99,2±6,3	92,5±7,2
ПМА	49,2±4,1	48,1±2,6	46,8±2,6	40,2±2,2**	53,6±5,0	51,6±3,8
ХА	25,8±2,2	24,1±3,8	22,7±3,0	20,0±3,7*	27,9±3,6	29,2±2,8

Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірність відмінностей відносно до групи здорових

** - $p < 0,05$ – достовірність між 1 і 2 групами.

Наведені в таблиці 5.1. дані демонструють, що пацієнти 1 групи, у яких основне захворювання не поєднувалось з артеріальною гіпертензією, без виражених ознак порушення гемостазу, обміну холестерину й глюкози крові, зниження ЛШК в басейні

ВСА і СМА більш значуще на боці ураження. Визначалась тенденція до зменшення ЛШК в правих і лівих ПМА й ХА усіх сегментів без статистичної достовірності. При порівнянні змін середньої систолічної швидкості кровотоку у хворих 1 і 2 груп були виявлені достовірні статистичні відмінності:

кровоток у ВСА, СМА й ПМА на боці ураження й на боці здорової півкулі мав ідентичний напрямок в обох групах, але фіксувався його дефіцит більш значуще у хворих 2-ї групи ($p < 0,05$).

Відзначено, що важливими причинами, які потенціюють порушення кровотоку в мозкових артеріях, як засвідчили наші дослідження, були супутні основному захворюванню: артеріальна гіпертензія, зміни в системі гомеостазу (гіперкоагуляція, гіперагрегація, гіперфібриногенемія), підвищення рівнів глюкози крові (у більшості випадків було незначне). Причому, встановлено найбільше зниження середньої систолічної швидкості кровотоку у ВСА, СМА й ПМА у хворих при максимальному виявленні аналізованих вище підсилювальних факторів.

При вивченні церебральної гемодинаміки у хворих з ішемічним інсультом у відновному періоді було також встановлено зміни в каротидному басейні максимальної швидкості кровотоку в руслі

ВСА, СМА, ПМА й ЗМА. Зменшення даного показника найбільш значуще реєструвалось у руслі середньої мозкової й передньої мозкової артерій, які кровопостачають зону ураження (табл. 5.2).

Порівняльна оцінка показників максимальної систолічної швидкості кровотоку між групами показала, що зменшення васкуляризації наростало від 1 до 2 групи на боці ураження, така особливість церебральної гемодинаміки корелювала зі станом артеріального тиску, гомеостазу, холестеринової фракції крові, вмістом глюкози крові. Така закономірність наочно свідчила, що формування гіпокінетичного типу церебральної гемодинаміки й особливо його глибоких змін, які відбуваються на фоні потенційних факторів ризику, що беруть участь у розвитку й підтриманні неврологічної патології у хворих з ішемічним інсультом.

Таблиця 5.2.

Допплерографічні показники максимальної систолічної швидкості кровотоку в цереброваскулярному руслі у хворих з ішемічним інсультом 1 і 2 груп, см/с.

Показники максимальної систолічної швидкості кровотоку (МСК)	Групи досліджуваних					
	1 група (n = 29)		2 група (n = 36)		Контрольна група (n = 20)	
	права	ліва	права	ліва	права	ліва
ВСА	45,8±3,7*	41,4±3,1*	58,5±4,6*	54,3±3,6*	80,5±4,3	78,1±3,7
СМА	61,5±2,2*	58,1±2,3*	81,9±6,3*	78,3±4,6*	119,3±8,4	115,3±6,2
ПМА	55,4±5,1*	52,3±4,1*	61,1±4,7*	57,3±3,9*	92,4±6,6	86,4±4,3
ЗМА	45,1±3,8*	39,6±2,8*	51,3±4,2*	49,1±4,3*	63,7±7,3	60,2±6,2

Примітка: * - $p < 0,05$ – достовірність відмінностей відносно групи здорових.

Таким чином, хворі першої й другої груп, що з самого початку мають різне вираження нейропсихічних розладів (легке й помірне) у відновному періоді, після перенесеного ішемічного інсульту виявились неоднорідними й за доплерографічними змінами характеризуються порушенням середньої систолічної й максимальної систолічної лінійної швидкості кровотоку в ураженій і здоровій півкулі: швидкість кровотоку в магістральних судинах голови та шиї з боку ураження у хворих другої групи зменшилась більшою мірою, ніж у хворих 1 групи й мала високий ступінь достовірності. Показники церебральної гемодинаміки, які ми вивчаємо, у зоні здорової півкулі хворих обох груп достовірно знижувались порівняно з контрольною, особливо у хворих другої групи. Зменшення швидкості кровотоку в СМА й ПМА здорової півкулі, очевидно, свідчить про зміщення гемодинамічної рівноваги в бік вогнища ураження з включенням механізмів авторегуляції мозкового кровообігу, направлено на відновлення порушеного метаболізму в зоні ішемії.

Проведене в подальшому клініко-доплерографічне співставлення між групами продемонструвало різний ступінь вираження асиметрії кровотоку в сонних артеріях головного мозку в досліджуваних пацієнтів першої й другої груп. При поєднанні основного захворювання з артеріальною гіпертензією, параклінічними порушеннями у хворих 2 групи реєструвалось більш суттєве зниження

середнього значення коефіцієнтів асиметрії кровотоку (КА). Відзначено значну й достовірну різницю від стандартної норми й від показників першої групи хворих порівняно з величинами, отриманими у хворих 2 групи ($p < 0,001$). Так, параметри коефіцієнта асиметрії склали у хворих першої групи відповідно в руслі ВСА – 15,6±1,5%, СМА – 20,3±2,3%, ПМА – 25,6±2,9% у зоні ураження, а у хворих другої групи середні значення КА характеризувались значним зниженням (відповідно у ВСА – 13,7±1,2%; СМА – 12,6±2,1%; ПМА – 18,6±2,4%). Нормативні значення, отримані в контрольній групі, склали: ВСА – 11,4±1,0%; СМА – 10,3±1,8%; ПМА – 19,8±3,0% і суттєво не відрізнялись від даних літератури.

Тут доцільно зазначити, що порушення кровообігу в зоні ураження в наших пацієнтів не мали чіткої залежності від макроструктуризації змін в магістральних судинах. Так, ультразвуковою доплерографією судин шиї ознаки порушення ходу сонної й хребетної артерії у вигляді S-подібних звив зафіксовані тільки в 2 (6,9%) хворих 1 групи й в одного (2,8%) хворого другої групи. Характерним для представників обох груп була наявність макроструктурних змін у вигляді атеросклеротичних бляшок на звивах магістральних артерій (більш, ніж у 87,7% випадків), але при цьому гемодинамічні перепони кровотоку відзначені лише в 10 (15,4%), з яких 6 (16,7%) осіб відносились до другої

групи. Виражені гіпертрофічні зміни без ознак стенозування спостерігались в одного (3,8%) хворого 1 групи, помірний стеноз до 50% зареєстрований у гирлі середньої мозкової артерії з боку ураження у 10, 3% хворих 1 групи й у 13,8 % хворих другої групи, обох внутрішніх артерій – відповідно в 15,4 % хворих першої групи й у 13,8% хворих 2 групи. Встановлено, що стенозуючий процес більше 50% виявлений у 6 (16, 6%) представників другої групи й у 3 (11,5%) – першої групи. Ангіоспазм інтракраніальних артерій виявлений у 46,2% хворих першої групи й 52,8 % 2-ї групи.

Представлені дані обґрунтовують розподіл хворих, які перенесли ішемічний інсульт, у відновному періоді на групи за коефіцієнтом асиметрії кровотоку в СМА, який характеризує співвідношення абсолютних значень систолічної швидкості в середній мозковій артерії між ураженою й здоровою сторонами (асиметрія більше 10 -15% вважається патологією), виявилось, що індекс КА в першій групі хворих в основному коливався в межах 9% - 14%, у другій – 17-22%.

Остаточне підтвердження про зв'язок погіршення церебральної гемодинаміки в каротидному басейні ураженої сторони з поєднаною патологією артеріальною гіпертензією, підвищеною в'язкістю

крові, гіперхолестеринемії та гіперглікемії, отриманий при використанні 2 реабілітаційних медикаментозних комплексів протокольного (стандартного) і в якому базисне лікування доповнювалось засобами корекції параклінічних зсувів.

Вивчаючи, як змінюються показники церебральної гемодинаміки, у хворих першої групи в процесі протокольної терапії відзначено, що під впливом лікування відбулось суттєве покращення васкуляризації в каротидному басейні: лінійна швидкість кровотоку, як середня, так і максимальна в артеріях ВСА, СМА, ПМА і ЗМА достовірно й значуще збільшилась як на боці ураження, так і на здоровому (табл. 5.3.).

У той же час у хворих другої групи базисна терапія давала менший ефект. На фоні її використання незначно підвищувалась ЛШК в басейні сонних артерій і залишались практично на тому ж рівні індекси, що характеризують асиметрію кровотоку. Навпаки, у хворих 2 групи, в комплексну терапію яких включались прицільна й направлена на корекцію підвищеного артеріального тиску, гемостазу, білкового й вуглеводного обміну, відзначено значне покращення церебральної гемодинаміки в цілому (табл. 5.3.).

Таблиця 5.3.

Показників церебрального кровотоку у хворих з ішемічним інсультом у відновному періоді під впливом стандартної терапії

Показники швидкості кровотоку в магістральних артеріях мозку		Групи досліджуваних			
		1 група (n = 29)		2 група (n = 36)	
		права	ліва	права	ліва
ВСА	Vps	72,8±3,5	69,8 ± 3,3	70,1±4,8	61,0±2,0
	MCK	45,8±3,7	41,4±3,1	58,5±4,6	54,3±3,6
СМА	Vps	82,3±5,8	76,4±2,5	76,3±2,3	58,8±4,1
	MCK	61,5±2,2	58,1±2,3	81,9±6,3	78,3±4,6
ПМА	Vps	82,3±5,8	76,4±2,5	76,3±2,3	58,8±4,1
	MCK	55,4±5,1	52,3±4,1	61,1±4,7	57,3±3,9

Підвищення лінійної швидкості кровотоку, як середньої, так і максимальної, з боку ураження було достовірно значущим, ніж у хворих, яких лікували за стандартним протоколом ($p < 0,05$).

Таким чином, церебральна гемодинаміка у хворих на ішемічний інсульт, у відновному періоді, під впливом реабілітаційних заходів мала виражену тенденцію до нормалізації параметрів середньої систолічної й максимальної систолічної лінійної швидкості кровотоку, а також коефіцієнта асиметрії кровотоку з боку ураженої півкулі за умови повноцінної корекції супутніх основному захворюванню факторів ризику (артеріального тиску, зміненого гомеостазу, порушень ліпідного й вуглеводного обміну).

Доведено, що досягнений ефект мав позитивний вплив на динаміку змін нейропсихологічного статусу даного контингенту досліджуваних: ніве-

лювання когнітивних розладів і неврологічного дефіциту в цілому відзначали у більшій кількості осіб і в менший часовий темп.

Висновки:

1. У хворих в постінсультному періоді реєструються порушення церебральної гемодинаміки різного ступеня вираження, що характеризується зниженням середньої й максимальної лінійної швидкості кровотоку в магістральних судинах головного мозку, більшою мірою з боку ураження, меншою – в області здорової півкулі. Найбільші зміни кровотоку відбуваються в СМА з локалізацією в ураженій зоні. Параметри швидкості кровотоку при цьому були більш низькими й мали високу достовірність у порівнянні з даними, отриманими на здоровому боці й в осіб контрольної групи.

2. За даними параклінічного обстеження та лабораторних досліджень, в групі хворих, які мають судинну патологію, поєднану з гіпертонічною хво-

робою, змінами показників гемостазу, холестеринемією й гіперглікемією, встановлені більш суттєві гемодинамічні зміни зниження швидкості кровотоку, наростання асиметрії кровотоку й частоти та вираження стенозу в магістральних судинах мозку.

3. Встановлено збільшення кореляційних зв'язків між нейропсихологічним станом і гемодинамічними показниками в окремих судинах каротидного басейну, особливо СМА ($p=0,79$). Легкий ступінь нейропсихологічних розладів за шкалами MMSE, NIHSS і Бартела поєднуються з меншими порушеннями як в середній, так і лінійній систолічній швидкості кровотоку на боці ураження в середній сонній, внутрішній сонній і передній сонній артеріях, ніж у пацієнтів з виявленими помірними нейропсихічними порушеннями, у тому числі й когнітивними.

4. Виявлено, що церебральні неврологічні розлади прямо пов'язані з тими, чи іншими порушеннями церебральної гемодинаміки.

5. Встановлено негативний вплив на ці процеси гіпертензії, зміни гомеостазу, зсувів холестеринового обміну в бік збільшення холестеринів низької щільності й підвищеного вмісту в крові цукру.

6. Доведено, що церебральна гемодинаміка у хворих на ішемічний інсульт, у відновному періоді, під впливом реабілітаційних заходів мала виражену тенденцію до нормалізації параметрів середньої систолічної й максимальної систолічної лінійної швидкості кровотоку, а також коефіцієнта асиметрії кровотоку з боку ураженої півкулі за умови повноцінної корекції супутніх основному захворюванню факторів ризику (артеріального тиску, зміненого гомеостазу, порушень ліпідного й вуглеводного обміну).

7. Доведено, що досягнений ефект мав позитивний вплив на динаміку змін нейропсихологічного

статусу даного контингенту досліджуваних: нівелювання когнітивних розладів і неврологічного дефіциту в цілому відзначали у більшій кількості осіб і в менший часовий термін.

Література

1. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга/ Е.И. Гусев, В.И. Скворцова.- М. Медицина, 2001. - С. 17-27.
2. Малахов В.О. Ишемичный инсульт. Обрані сторінки патогенезу та лікування: монографія (В.О. Малахов, В.О. Монастирський, В.С. Личко, Г.М. Загородня, І.Р. Скрипченко, А.В. Гетьманенко. Х: ТОВ "ЕДЕНА", 2010.-154с.
3. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Клин. Геронтология. 2005. №11. С. 38-39.
4. Мельник В.С. Когнітивні розлади після гострого інфаркту мозку / Мельник В.С., Куц К.В., Потапович П.В.// Український неврологічний журнал, - 2009. - №3 (12). – С.16-20.
5. Яворская В.А. Сравнительная характеристика диагностических инструментов для оценки когнитивных нарушений в постинсультном периоде / В.А. Яворская, А.В. Гребенюк, Т.Х. Михаелян // Матеріали Третього науково-освітнього форуму "Академія інсульту" (Київ, 1-2 листопада 2012р.). - Київ, 2012.- С.40.
6. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин, Н.В. Верещагин // М., 2009.- 352с.
7. Мисула М.С. Особливості метаболічних процесів у хворих після перенесеного ішемічного півкульного інсульту / М.С. Мисула // Медична хімія.- 2013.-№2.-С. 64-67.

ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ УРЕТЕРАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ТУБУЛЯРНОГО ЛОСКУТА ЛОХАНКИ

Демченко В.Н.

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреца,
Харьковский национальный медицинский университет

Шукин Д.В.

доктор медицинских наук, профессор
кафедры урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреца,
Харьковский национальный медицинский университет

Гарагатый А.И.

кандидат медицинских наук, ассистент
кафедры урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреца,
Харьковский национальный медицинский университет

Шуь А.В.

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры общей, детской и онкологической урологии
Харьковская медицинская академия последипломного образования

FEATURES OF SURGICAL TECHNIQUE OF URETERAL RECONSTRUCTION USING A TUBULARIZED PELVIS FLAP

Demchenko V.

*candidate of medical science, associate professor of the
Department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University*

Shchukin D.

*doctor of medical sciences, professor of the
Department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University*

Harahaty A.

*candidate of medical sciences, assistant of the
department of urology, nephrology and andrology n. A. prof. AG Podrez,
Kharkiv National Medical University*

Shus A.

*candidate of medical science
associate professor of the department of general, pediatric and oncological urology,
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

АННОТАЦИЯ

Пластика мочеточника тубуляризованным лоханочным лоскутом является редкой и недостаточно изученной опцией уретеральной реконструкции. Данная операция требует модернизации с созданием унифицированного варианта хирургической техники ее выполнения. Предложенная модификация лоханочной тубулопластики позволяет создать лоскут оптимальной длины и ширины за счет первоначального выкраивания максимально широкого лоскута с его последующим формированием за счет множественных поперечных надрезов. Главное преимущество представленного хирургического подхода заключается в возможности дозированного влияния на геометрические параметры лоскута без уменьшения ширины его основания.

ABSTRACT

Ureteroplasty with a tubularized pelvis flap is a rare and poorly studied option for ureteral reconstruction. This operation requires modernization with the creation of a unified version of the surgical technique. The proposed modification of the pelvic tubuloplasty allows to create a flap of optimal length and width due to the initial cutting of the wide flap with its subsequent formation by multiple transverse incisions. The main advantage of the presented surgical approach is the ability to change the geometric parameters of the flap without reducing the width of its base.

Ключевые слова: реконструкция мочеточника, реконструкция ЛМС, пиелопластика тубулярным лоскутом.

Keywords: ureteral reconstruction, UPJ reconstruction, dismembered tubularized flap pyeloplasty.

Введение

Арсенал реконструктивных вмешательств, которые могут применяться у пациентов со сложной патологией лоханочно-мочеточникового сегмента и верхней трети мочеточника, включает использование тканей желудочно-кишечного тракта, интерпозиции аутологических тканей без питающей ножки (расширяющие пластики слизистой щеки, слизистой препуциального мешка, брюшиной) или применение тканей, содержащих уротелий (уретрокаликоанастомоз, замещение верхней трети мочеточника тубулярным лоскутом лоханки).

Восстановление верхней трети мочеточника за счет лоханки имеет определенные приоритеты перед другими методами уретеральной реконструкции. Во-первых, замещение мочеточника производится гистологически идентичным материалом. Во-вторых, используемый лоскут полностью не отсекается от лоханки, а имеет питающую ножку. Еще одной из особенностей тубулопластики лоханки является возможность перемещения пиелоуретерального анастомоза ниже добавочного сосуда к нижнему полюсу почки, что позволяет избежать в дальнейшем уретеровазального конфликта. Именно эти обстоятельства определяют высокий интерес к данной хирургической методике.

Исторические аспекты

Применение тубулярных лоханочных лоскутов началось во второй половине прошлого столетия. Culp Q.S. и de Weerd J.H. в 1951 году описали спиралевидный лоскут, который разворачивается вниз и пришивается к продольно рассеченному в верхней трети мочеточнику [1]. Сходную операцию в 1953 году предложили Scardino P.L. и Prince C.L. [2]. Их модификация отличалась формированием вертикального или прямого лоскута лоханки. Оба хирургических вмешательства используют аналогичный принцип и фактически представляют собой вариант расширяющей пластики ЛМС и верхней трети мочеточника с помощью лоскута лоханки [3-6]. Основным отличием этих методик является возможность создания более длинного лоскута при использовании операции Culp de Weerd. Однако, главной проблемой такого хирургического подхода являются остающиеся рубцовые ткани в зоне реконструкции, так как ЛМС и верхняя треть мочеточника не иссекаются, а производится лишь их продольное рассечение. Поэтому в дальнейшем лоскутные методики уретеропластики претерпели существенные изменения за счет радикального иссечения участков рубцовой ткани и формирования тубулярных лоскутов лоханки. Наиболее подробно

этот вариант выполнения тубулярной пластики почечной лоханки был описан Кучера Я. [7]. Для формирования тубулярного лоскута автор рекомендовал пересечение лоханки сверху вниз на $\frac{3}{4}$ ее ширины с последующей тубуляризацией и отворачиванием вниз.

В настоящее время подробно не изучены различные способы формирования лоханочных лоскутов и еще не описаны особенности их выкраивания в различных клинических ситуациях.

Технические особенности тубулярной пластики лоханки

Общий принцип реконструкции верхних мочевых путей с помощью тубулярной пластики лоханки включает герметичное ушивание раны лоханки после резекции лоханочно-мочеточникового сегмента и верхней трети мочеточника, максимально полную мобилизацию лоханки и выкраивание прямоугольного лоханочного лоскута с его по-

следующей ротацией вниз и тубуляризацией. Главными условиями успешного выполнения данных операций являются большие размеры почечной лоханки, а также ее экстраренальное расположение. Считается, что ширина лоскута должна быть не менее 2 см.

Можно выделить три основных варианта формирования лоханочного лоскута:

- выкраивание прямоугольного лоскута, как при операциях Culp de Weerd или Scardino Prince;
- поперечное пересечение лоханки;
- пересечение лоханки сверху вниз по Кучера.

Выкраивание прямоугольного лоскута представляет собой наиболее редкую опцию тубулопластики лоханки. Сформировать длинный и широкий лоскут с помощью этой техники удастся только у пациентов с очень большой лоханкой при отсутствии тяжелых рубцовых и воспалительных изменений в ее стенке (Рис 1).

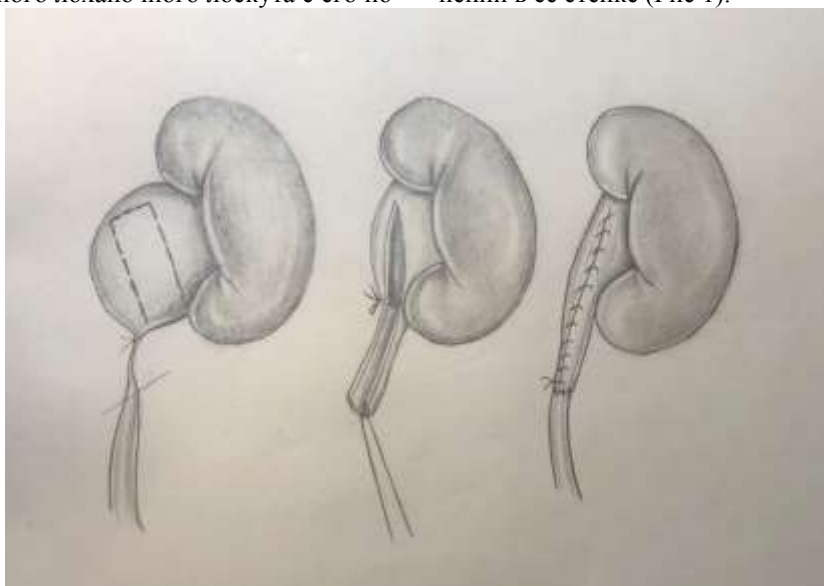


Рис 1. Тубулярная лоханочная пластика за счет прямоугольного лоскута, который выкраивается из передней или задней стенки лоханки.

У больных, перенесших ранее несколько хирургических вмешательств на лоханочно-мочеточниковом сегменте, с наличием выраженного перинефрита и педункулита, а также предварительно установленной нефростомы, создать длинный лоскут шириной 2,0 см крайне затруднительно. Лоскуты меньшей ширины сложно тубуляризовать.

Нужно также учитывать одно очень важное условие: чем меньше ширина лоскута, тем беднее его кровоснабжение и хуже отдаленные функциональные результаты. Поэтому с нашей точки зрения выкраивание прямоугольного лоскута целесообразно использовать при непротяженных стриктурах верхней трети мочеточника в варианте расширяющей пластики (Рис 2).



Рис 2. Расширяющая пластика нетубуляризованным прямоугольным лоскутом, имеющим небольшую длину.

Среди преимуществ прямоугольного лоскута необходимо отметить, что в зону лоскута не попадает пересеченный лоханочно-мочеточниковый сегмент, лоскут после отворачивания и тубуляризации имеет идеально правильную форму и не сопровождается какими-либо перегибами и деформациями.

Поперечное пересечение лоханки с ее продольным ушиванием – наиболее легкий и надежный вариант тубулярной реконструкции (Рис 3).

Главный позитивный момент данной операции – формирование широкого лоскута с хорошим кровоснабжением. Однако, эта методика как правило не позволяет создать лоскуты большой длины, что серьезно ограничивает ее широкое применение. Нужно также принять во внимание, что в зону лоскута попадает пересеченный и ушитый лоханочно-мочеточниковый сегмент.

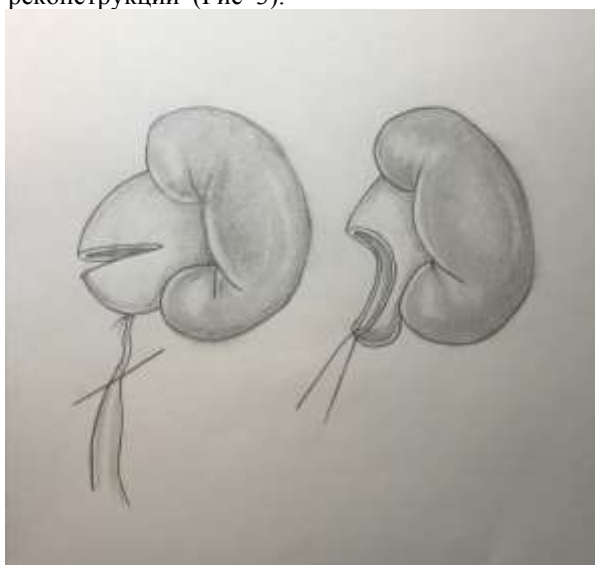


Рис 3. Формирование лоскута путем поперечного пересечения лоханки

Формирование лоскута лоханки путем ее пересечения сверху вниз по методике Кучера является наиболее часто используемым вариантом тубулярной лоханочной реконструкции (рис 4). Это объясняется возможностью создания лоскутов достаточной длины и ширины даже в условиях тяжелых рубцовых или воспалительных изменений в области лоханочно-мочеточникового сегмента или верхней трети мочеточника. У пациентов с большой и внепочечной лоханкой, которые перенесли несколько неэффективных операций на предварительном этапе, такая методика с нашей точки зрения является наиболее оптимальной. Мы аргументируем это

тем, что рубцовые и воспалительные изменения лоханки локализуются преимущественно в зоне лоханочно-мочеточникового сегмента. В более высоких отделах лоханки, в частности, в зоне контакта с основными почечными сосудами ее ткани как правило не изменены. Поэтому в результате тубулярной пластики лоханочного лоскута анастомоз накладывается между мочеточником и здоровыми тканями верхней половины лоханки, а не между мочеточником и измененными тканями, расположенными около лоханочно-мочеточникового сегмента.

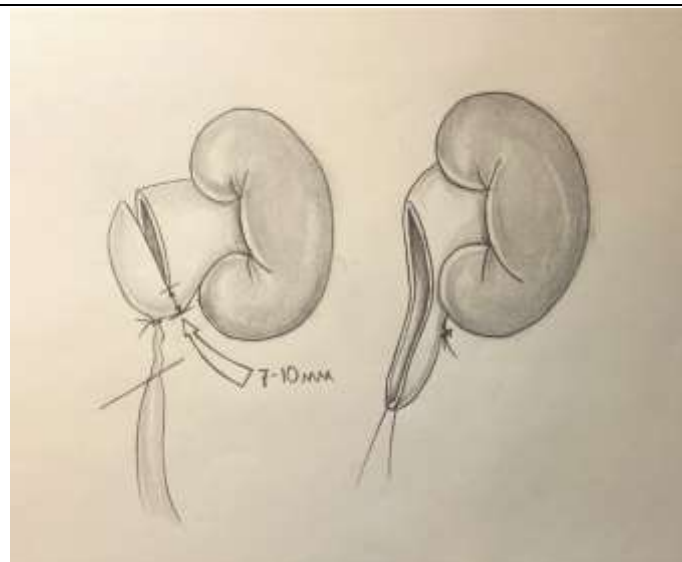


Рис 4 Формирование лоскута путем пересечения лоханки сверху вниз

Однако данные операции имеют определенные недостатки. Одним из самых важных вопросов при использовании таких тубулярных лоскутов является адекватность их кровоснабжения, особенно в условиях длительно существующего гидронефроза. Рассматривая вопрос кровоснабжения лоханочных лоскутов, необходимо учитывать два основных фактора, влияющих на этот параметр. Во-первых, в основание лоскута попадает зона пересеченного и ушитого лоханочно-мочеточникового сегмента. Поэтому мы рекомендуем пересекать ЛМС ниже лоханки для максимального сохранения ее целостности.

Во-вторых, для получения лоскута максимальной длины пересечение лоханки необходимо проводить максимально низко. При этом в погоне за длиной лоскута хирург рискует столкнуться с проблемой узкого основания лоскута и с его плохим кровоснабжением в дальнейшем. Таким образом, ширина основания лоскута является наиболее важным техническим аспектом данной операции. Кучера Я. рекомендует пересекать лоханку на $\frac{3}{4}$ ее ширины. С нашей точки зрения расстояние между нижним краем лоханки и краем ее разреза должно составлять не менее 7 мм (Рис 4). Нужно учитывать, что нижний край разреза лоханки представляет собой самую узкую часть тубуляризованного лоскута. Поэтому при расстоянии между нижним краем лоханки и краем ее разреза 5 мм общая ширина лоскута будет составлять всего лишь 10 мм. При ригидных стенках лоханки эту зону будет очень сложно герметично ушить во время тубуляризации лоскута, что неминуемо приведет к его сужению в данной точке. Мы должны помнить о том, что в основании лоскута присутствует зона пересечения и ушивания лоханочно-мочеточникового сегмента, что также влияет на уровень кровоснабжения лоханочной ткани. Существует еще один проблемный фактор, который необходимо учитывать при выполнении тубулопластики лоханки – натяжение

лоскута во время наложения анастомоза с мочеточником в случае протяженных уретеральных стриктур. При ротации лоскута вниз может возникать гофрирование и перегиб лоханочной ткани, что в свою очередь может привести к нарушению ее трофики.

Все вышеперечисленное демонстрирует, что реконструкция верхней трети мочеточника с помощью тубулярной пластики лоханки относится к технически сложным хирургическим вмешательствам, ее результаты во многом зависят от опыта или субъективных предпочтений хирурга, а сама операция требует модернизации с созданием унифицированного варианта хирургической техники ее выполнения. С этой целью мы разработали оригинальную модификацию лоханочной тубулопластики, которая заключается в формировании лоскута оптимальной длины и ширины за счет его множественных поперечных надразов.

После максимально полной мобилизации лоханки производится пересечение мочеточника чуть ниже ЛМС. Рана лоханки в этой зоне ушивается несколькими обвивными викриловыми швами. Почечные сосуды с помощью васкулярных подъемников смещаются вверх. Далее производится продольное пересечение лоханки по направлению сверху вниз. Верхняя часть лоскута имеет ширину не менее 10 мм. Нижний край разреза лоханки находится на расстоянии 7-10 мм от нижнего края лоханки. При этом ширина основания лоскута составляет 14-20 мм. Лоскут отворачивается вниз. Дистальная часть лоскута захватывается пинцетом и натягивается. Ножницами производятся 2 или 3 неглубоких поперечных надреза с каждой стороны лоскута с интервалом 5-7 мм (в зависимости от длины лоскута) и отступя на 5 мм от его основания (Рис 5). Далее продольно ушивается лоханка, тубуляризуется сформированный лоскут и накладывается анастомоз с мочеточником на стенке. В случае наличия натяжения в зоне анастомоза выполняется мобилизация почки.

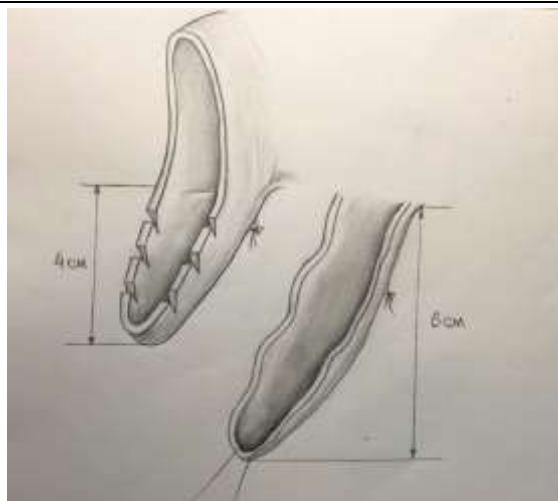


Рис 5. Удлинение лоскута за счет множественных поперечных надрезов

Данная модификация лоханочной тубулопластики позволяет создать лоскут оптимальной длины и ширины за счет первоначального выкраивания максимально широкого лоскута с его последующим формированием за счет множественных поперечных надрезов. При этом сохраняется широкое основание лоскута, а его удлинение происходит за счет незначительного уменьшения ширины на нескольких участках. Такая хирургическая техника позволяет увеличить длину лоскута на 1,0-2,0 см. Главное преимущество нашей модификации мы видим в возможности дозированного влияния на геометрические параметры лоскута без уменьшения ширины его основания.

Заключение

Пластика мочеточника тубуляризованным лоханочным лоскутом является редкой и недостаточно изученной опцией уретеральной реконструкции. Данная операция требует модернизации с созданием унифицированного варианта хирургической техники ее выполнения. Предложенная модификация лоханочной тубулопластики позволяет создать лоскут оптимальной длины и ширины за счет первоначального выкраивания максимально широкого лоскута с его последующим формированием за счет множественных поперечных надрезов.

Литература

1. Culp O.S., DeWeerd J.H.: A pelvic flap operation for certain types of UPJ obstruction: Preliminary report. Mayo Clin Proc. 1951; 26:483-88.
2. Scardino P.L., Prince C.L.: Vertical flap ureteropelvioplasty: Preliminary report. South Med J. 1953; 46:325-31.
3. Adam A., Smith G.H. Anderson-Hynes pyeloplasty: are we all really on the same page? ANZ J. Surg. 2016;86 (3):143-147.
4. Nouralizadeh A., Lashay A., Radfar M.H. Laparoscopic redo-pyeloplasty using vertical flap technique. Urol J. 2014;11(2):1532-1533.
5. Basiri A., Mehrabi S., Karami H. Laparoscopic flap pyeloplasty in a child with ectopic pelvic kidney. J. Urol. 2010;7(2):125-127.
6. Poulakis V., Witzsch U., Schultheiss D. History of ureteropelvic junction obstruction repair (pyeloplasty). From Trendelenburg (1886) to the present. Urologe A. 2004;43(12):1544-1559.
7. Кучера Я. Хирургия гидронефроза и гидроуретеронефроза. Прага: Гос. изд. мед. лит., 1963. 221 с.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «В» В
РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН****Казбекова Г.К.***д-р мед.наук, доцент кафедры «Основы медицины»***Малгаждарова Б.С.***д-р мед.наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2**НАО «Медицинский университет «Астана», Казахстан***EFFICIENCY OF IMMUNOPROPHYLAXIS OF HEPATITIS B IN THE REPUBLIC OF
KAZAKHSTAN****Kazbekova G.***Doctor of Medical Sciences, associate professor of Department of Medicine***Malgazhdarova B.***Doctor of Medical Sciences, professor of Department of Obstetrics and Gynecology №2**Medical University «Astana», Kazakhstan***АННОТАЦИЯ**

В статье представлены эффективность проводимой вакцинопрофилактики вирусного гепатита «В» в Республике Казахстан, снижение уровня заболеваемости вирусным гепатитом, инвалидности от вирусного гепатита на фоне вакцинации.

ABSTRACT

In article presented effectiveness of conducted vaccine prevention of viral hepatitis “B” in Republic of Kazakhstan, decreasing of level of morbidity by viral hepatitis, disability because of viral hepatitis against the background of vaccination.

Ключевые слова: иммунопрофилактика, вакцина, гепатит.

Keywords: immune prevention, vaccine, hepatitis.

Вирусный гепатит В - одна из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире в связи с непрерывно увеличивающейся заболеваемостью, негативным влиянием на состояние здоровья и трудоспособность человека [1,2,3].

Для определения эффективности иммунопрофилактики и путей повышения эффективности профилактики вирусного гепатита В (ГВ) нами проведено ретроспективное исследование заболеваемости вирусным гепатитом В как у детей, так и совокупного населения за 10 лет до вакцинации и 10 лет на фоне вакцинации, проведена оценка экономической эффективности иммунопрофилактики вирусного ГВ в Республике Казахстан (РК), подсчитаны случаи предотвращения заболеваемости данной инфекцией за каждый год вакцинации, число госпитализированных детей с вирусным ГВ в период до вакцинации и на фоне вакцинации. Проведено исследование госпитальности детей с вирусными гепатитами в стационар: острым вирусным гепатитом В (ОВГ), хроническим вирусным гепатитом (ХГВ) за 3 года до вакцинации и 3 года на фоне вакцинации вирусного ГВ. Изучены отдаленные последствия вирусного гепатита В: впервые установленная инвалидность у детей с хроническим гепатитом (ХГ), циррозом печени (ЦП); заболеваемость злокачественным новообразованием печени, смертность от новообразования печени. Проведено социологическое исследование по изучению иммунопрофилактики вирусного ГВ среди медицинских работников, родителей, беременных и родильниц в городских и республиканских медицинских учреждениях гг. Астана, Алматы.

До начала вакцинации новорожденных против ГВ, среднемноголетний показатель заболеваемости

гепатитом В составил 26,8 на 100 тыс. населения. Удельный вес гепатита В среди детей составил 25,9%. Распространенность вирусного ГВ по регионам республики была неравномерна. Наиболее высокая заболеваемость в течение многих лет отмечалась в г. Алматы, где она в 1,5 - 3,0 раза превосходила заболеваемость по республике.

Вирусный ГВ демонстрирует территориальную неравномерность распространения и нестабильность динамики заболеваемости до 2000 года. Основные изменения в структуре и динамике эпидемического процесса, как показали наши исследования, были социально детерминированы, т.е. обусловлены изменением в структуре путей передачи. Так, в период до вакцинации основная доля зараженных была связана с инвазивными лечебно-диагностическими манипуляциями.

Достоверное снижение показателей заболеваемости острым ГВ в период с 2000 по 2007 год среди детей и взрослых свидетельствует об эпидемиологической эффективности противоэпидемических мероприятий, включающих информационно образовательную работу и проведение вакцинации против этой инфекции.

Проведение вакцинации против гепатита В во многих регионах сопровождалось достоверным снижением показателя заболеваемости вирусного ГВ, однако в некоторых регионах регистрировались случаи вирусных гепатитов, что возможно, обусловлено наличием вирусных гепатитов С и D.

Активность эпидемического процесса вирусного ГВ у детей в разных регионах Казахстана различна. В 2007 году на фоне иммунопрофилактики не зарегистрированы случаи вирусного ГВ у детей в 6 регионах республики. Ниже республиканского

показателя регистрируется заболеваемость в 4 регионах. Выше республиканского показателя остается заболеваемость еще в 6 регионах республики.

Сравнительный анализ заболеваемости вирусным ГВ в детской популяции до и после вакцинации показал, что в 1997 году количество случаев вирусного ГВ по РК в целом составило 1313 со значительным снижением регистрации вирусного ГВ после вакцинации – всего 18 случаев в 2007 году. В последующие годы не зарегистрированы случаи вирусного ГВ у детей в 4 регионах республики, здесь со средним показателем 7,5 на 100 тыс. детского населения в 1997 году снижены до нуля.

Таким образом, проведение вакцинопрофилактики в РК среди детского населения характеризуется достижением достоверной положительной динамики – снижением и/или отсутствием в некоторых регионах случаев вирусного ГВ. Среди совокупного населения высокий и выше среднего уровень заболеваемости вирусного ГВ отмечался почти в 2 раза чаще, чем в детской популяции (в 6 и 4 регионах соответственно).

Установлено достоверное снижение динамики заболеваемости в Республике Казахстан вирусным

ГВ, связанных с проведением всеобщей вакцинации, противоэпидемических мероприятий и использованием высокоэффективных вакцин как у детей (до 0,48), так и у совокупного населения (до 5,46).

Анализируя по годам впервые взятых на инвалидность по причине ХГ ЦП, можно сказать, что они остаются еще на достаточно высоком уровне и не имеют особой динамики. Тогда как заболеваемость хроническими гепатитами у детей снизилась с 2,4 в 2004 году до 0,7 на 100 тыс. детского населения в 2007 году (рисунок 1).

Введенная в 2004г в республике обязательная регистрация и отчетность о ХГВ, инвалидности по причине ХГ, ЦП дополнили возможность оценки эпидемиологической ситуации. Нами был проведен также сравнительный анализ распространенности ХГВ среди сельского населения РК за период с 2004 по 2007 годы. Установлено, что по всей республике в 2004 году показатель заболеваемости был в пределах 1,97 на 100 тыс. сельского населения с динамическим повышением показателя в 2006 году – до 2,01 и в 2007 году – до 2,12 на 100 тыс. сельского населения. Что свидетельствовало о неблагоприятном положении в сельских регионах по ХГВ.

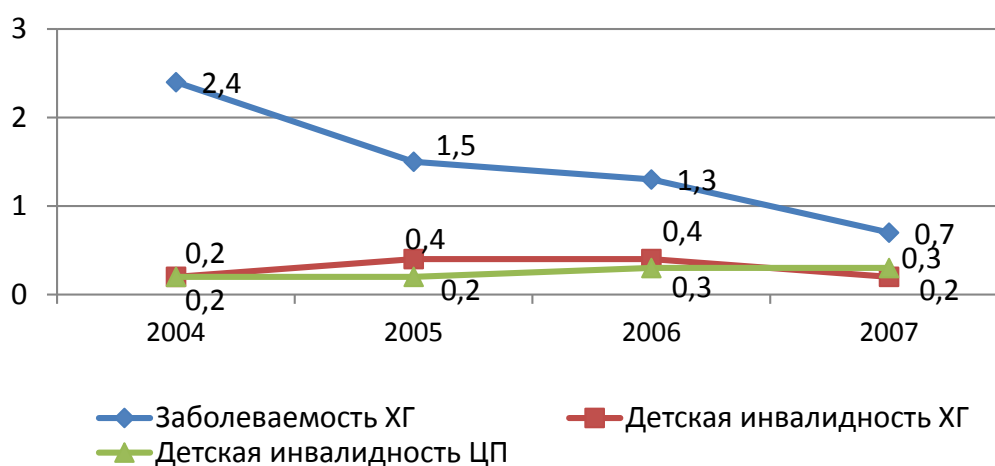


Рисунок 1 Заболеваемость ХГ и детская инвалидность ХГ, ЦП впервые установленные

Выявлена высокая частота заболеваемости хроническими формами вирусного ГВ в РК в общей популяции по сравнению с детской популяцией в более чем в 10 раз выше. Такая же тенденция частоты заболеваемости хроническими формами вирусного ГВ прослеживается среди сельского (2,02 против 0,26;) и городского населения (2,01 против 0,07) на 100 тыс. соответствующего контингента.

Таким образом, удельный вес ХГВ в сельской местности РК преобладает по сравнению с общей популяцией.

Установлена прямая корреляционная связь в снижении заболеваемости вирусным ГВ и его отдаленными последствиями. Выявлена тенденция снижения показателей ХГВ, рака печени, установленной впервые и смертности от рака печени. Так, снижены впервые установленный рак печени с 4,7 % в 1997г до 3,05% в 2007г. Снижена смертность от рака печени с 5,9 в 2003г до 4,8 на 100 тыс. населения в 2007г., установлена прямая корреляционная

связь между снижением заболеваемости вирусного ГВ и снижением рака печени – $r=0,732$ ($p<0,001$).

Снижение показателя заболеваемости в зависимости от региональных особенностей величин этого показателя может служить обоснованием переориентации ресурсных возможностей профилактической службы.

Резюме: Ранее выявление больных гепатитом и вакцинация являются на сегодняшний день основными методами предотвращения эпидемии этого опасного заболевания в РК.

Вакцинация – это самое эффективное и экономически выгодное средство защиты против инфекционных болезней, известное современной медицине. Вакцинация против гепатита В эффективная мера защиты от вируса гепатита В [4,5].

За время практического применения вакцины против вирусного ГВ с реализацией программ вакцинопрофилактики в нашей Республике были достигнуты большие успехи в борьбе с этой инфекцией.

Литература

1. Таточенко В.К. Вакцинация детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья // Медицинская кафедра: Научно-практический журнал . 2005. № 1. С. 38 – 44 .
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор// Под редакцией Жебруна А.Б. – СПб, 2005г – Вып.5
3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор// Под редакцией Жебруна А.Б. – СПб, 2006г – Вып.6
4. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 384 с.
5. Шляхтенко Н.И., Лыткина И.Н., Филатов Н.Н. и др. // Материалы VII Всероссийской научно - практ. конф. «Вирусные гепатиты» 29-31 мая 2007г, Москва, 2007, стр.125-126

**КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В УДАЛЕННОМ ДОСТУПЕ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ
ПРИМЕНЕНИЕМ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ «ЭЛЕКТРОННАЯ ПОЛИКЛИНИКА»
И БЕЗ НЕГО**

Мишланов В.Ю.

*член-корр. РАН, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России*

Каткова А.В.

*к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России*

Беккер К.Н.

*ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России*

Кошурникова Е.П.

*к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России*

Булдаков И.В.

*ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России
Пермь*

**REMOTE ACCESS COUNSELING WITH PRELIMINARY APPLICATION OF THE AUTOMATED
SYSTEM "ELECTRONIC POLYCLINIC" AND WITHOUT IT**

Mishlanov V.

*Corresponding Member RAS, MD, Professor, head of Department
Department of propedeutics of internal diseases №1
State Educational Institution of Higher Professional Education
Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation*

Katkova A.

*Ph.D., associate Professor
Department of propedeutics of internal diseases №1
State Educational Institution of Higher Professional Education
Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation*

Bekker K.

*Assistant Professor
Department of propedeutics of internal diseases №1
State Educational Institution of Higher Professional Education
Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation*

Koshurnikova E.

*Ph.D., associate Professor
Department of propedeutics of internal diseases №1
E State Educational Institution of Higher Professional Education
Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation*

Buldaikov I.

*Assistant Professor
Department of propedeutics of internal diseases №1
State Educational Institution of Higher Professional Education
Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation Perm*

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось сравнение эффективности различных вариантов консультирования в удаленном доступе с использованием автоматизированной системы «Электронная поликлиника» и без него. Клинический материал составил 88 случаев удаленного медицинского консультирования пульмонологического профиля: 44 консультации включали в себя предварительный интерактивный опрос с помощью компьютерной программы «Электронная поликлиника» и 44 – без прохождения респондентами предварительного интерактивного анкетирования. Статистический анализ полученных результатов выполнялся с применением программного пакета Statistica 10.0. Нами получены разнонаправленные и статистически значимые различия по двум из пяти градаций «результатов» удаленных медицинских консультаций: подтверждение диагноза без коррекции лечения, отмеченного в 15,9% случаев во 2-ой группе без интерактивного опроса и изменение диагноза с коррекцией лечения, имеющего место почти в трети случаев в 1-ой группе с предварительным применением программы синдромной диагностики «Электронная поликлиника». Сделан вывод: предварительное интерактивное анкетирование с помощью компьютерной программы «Электронная поликлиника» позволяет повысить эффективность консультаций в удаленном доступе, помогая врачу избежать диагностических ошибок в условиях дефицита времени и недостаточного объема необходимой клинической информации для принятия врачебного решения.

ABSTRACT

The aim of the study was to compare the effectiveness of various counseling options in remote access using the automated system "Electronic Polyclinic" and without it. Clinical material comprised 88 cases of remote medical consultation of a pulmonological profile: 44 consultations included a preliminary interactive survey using the Electronic Polyclinic computer program and 44 without a preliminary interactive questionnaire. Statistical analysis of the results was carried out using the software package Statistica 10.0. We have obtained multidirectional and statistically significant differences in two of the five gradations of the "results" of remote medical consultations: confirmation of the diagnosis without treatment correction, noted in 15.9% of cases in the 2nd group without an interactive survey, and changing the diagnosis with treatment correction taking place almost in a third of cases in the 1st group with the preliminary use of the syndrome program "Electronic Polyclinic". Conclusion: preliminary interactive questioning with the help of the computer program "Electronic Polyclinic" allows to increase the effectiveness of consultations in remote access, helping the doctor to avoid diagnostic errors in conditions of insufficient time and clinical information to make a medical decision.

Ключевые слова: интерактивный опрос больного, системы помощи принятия врачебного решения, консультации в режиме удаленного доступа.

Keywords: interactive questioning the patient, help systems for making a medical decision, consultations in the remote access mode.

Учитывая огромную территориальную протяженность нашей страны и удалённость многих объектов системы здравоохранения, дистанционное взаимодействие медицинских работников с пациентами порой является единственным способом оказания квалифицированной медицинской помощи населению. Большие временные затраты на первичные очные визиты и зачастую их низкая эффективность также определяют необходимость оптимизации тактики обследования пациентов и постановки диагноза на расстоянии с разработкой систем помощи принятия врачебного решения.

Несмотря на все более широкое распространение телемедицины, ее эффективность изучена недостаточно и во многом зависит от методики и полноты ее выполнения. На сегодняшний день разработка методов рационального клинического обследования является неотъемлемой частью направления в развитии современной медицины, получившего название «медицины, основанной на доказательствах» [«evidence-based medicine»] [1]. Основные принципы основаны на наличии доказательной базы клинической эффективности систем помощи врачам, дистанционного консультирования в целом, его методик и их сравнительной эффективности.

Целью нашего исследования явилось сравнить эффективность различных вариантов консультиро-

вания в удаленном доступе с использованием автоматизированной системы «Электронная поликлиника» и без него.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе консультативно-диагностического центра ГАУЗ ПК «ГКБ №4». В ходе исследования проводилась сравнительная оценка 2 вариантов удаленного медицинского консультирования пульмонологического профиля (88 случаев): включающих в себя предварительный интерактивный опрос с помощью компьютерной программы «Электронная поликлиника» (44 консультации) и без прохождения респондентами предварительного интерактивного анкетирования (44 консультации).

Пациентам обеих групп проводились как заочные консультации (отложенные), при которых имел место лишь анализ медицинской документации и результатов обследования пациента, заложенных в единую информационную систему здравоохранения Пермского края (ЕИСЗ ПК) [2, 3]; так и очные, дополненные собственно видео-контактом удаленного консультанта и пациента с помощью программы Cisco Jabber [4] в кабинете удаленных консультаций.

Компьютерная программа «Электронная поликлиника», с помощью которой пациенты первой группы проходили интерактивное анкетирование

размещена в сети Интернет <http://klinicity.ru> (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2012614202 от 12.05.12) [5], содержит 7 модулей, в том числе модуль заболеваний органов дыхания. Респираторный модуль интерактивного вопросника содержит 157 вопросов, с детализацией – 211, сгруппированных в 22 клинические проблемы. Автоматическая обработка ответов пациентов в данном модуле позволяет определить вероятность наличия у них бронхитического, бронхообструктивного синдромов, повреждения паренхимы легких и/или плевры, дыхательной недостаточности, лихорадки, ринита, атопического синдрома и функциональных изменений центральной нервной системы.

С целью полуколичественной оценки результатов удаленных консультаций, выполненных различными методами, была использована следующая градация:

1. Дообследование с повторной консультацией
2. Подтверждение диагноза без коррекции лечения
3. Подтверждение диагноза с коррекцией лечения
4. Изменение диагноза с коррекцией лечения

5. Выезд специалиста в направляющую МО

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с применением программного пакета Statistica 10.0 [6]. Для описания качественных данных использовались частоты и доли (в %), с которыми те или иные значения качественных признаков встречались в выборке. Сравнение качественных признаков выполняли с составлением таблиц сопряженности и вычислением непараметрического критерия χ^2 (хи-квадрат) [7].

Результаты и их обсуждение

В целом, преобладающими «результатами» (таблица 1) удаленного консультирования были «дообследование с повторной консультацией» и «подтверждение диагноза с коррекцией лечения». Сравнительный анализ двух методик консультирования показал, что вариант без анкетирования значительно чаще завершался подтверждением диагноза без коррекции лечения (15,9% случаев). Напротив, вариант консультаций с предварительным интерактивным анкетированием чаще позволял изменить диагноз с коррекцией лечения (27,3% случаев), то есть эффективность консультаций с применением интерактивного опроса оказалась значительно выше.

Таблица 1

Сравнение результатов удаленных консультаций в группах, чел. (%)

Результат	С интерактивным опросом (n=44)	Без интерактивного опроса (n=44)	p
1. Дообследование с повторной консультацией	18 чел. (40,9%)	16 чел. (36,36%)	0,8267
2. Подтверждение диагноза без коррекции лечения	0 чел.	7 чел. (15,9%)	0,0121
3. Подтверждение диагноза с коррекцией лечения	14 чел. (31,82%)	16 чел. (36,36%)	0,8221
4. Изменение диагноза с коррекцией лечения	12 чел. (27,27%)	3 чел. (6,82%)	0,0233
5. Выезд в направляющую МО	0 чел.	2 чел. (4,55%)	0,4943

Нами был рассчитан комплексный показатель, позволяющий определить различия между двумя группами наблюдения. Его величина составила $\chi^2 = 14,42$ – больше критического значения $\chi^2 = 13,277$, соответствующего уровню значимости $p=0,01$. В связи с чем, гипотеза об отсутствии связи между методиками удаленных консультаций с применением и без применения интерактивного опроса и результатом дистанционного консультирования может быть отклонена, и различия признаны статистически значимыми.

С целью проведения дальнейших сравнений мы произвели группировку результатов (таблица

2). Первично, по нашему мнению с точки зрения эффективности, результаты дистанционного консультирования ЕИСЗ ПК можно сгруппировать следующим образом: 1, 2 и 5 варианты: «дообследование с повторной консультацией», «подтверждение диагноза без коррекции лечения» и «выезд специалиста в направляющую МО», и расценивать их, как недостаточно эффективные, а 3 и 4 варианты: «подтверждение и изменение диагноза с коррекцией лечения», наоборот, как более эффективные.

Таблица 2

Сравнительная эффективность удаленных консультаций, чел.

Результаты	С интерактивным анкетированием (n=44)	Без интерактивного анкетирования (n=44)	Всего (n=88)	p
Недостаточно эффективные 1+2+5*	18 (40,91%)	25 (56,82%)	43 (48,86%)	0,1355
Эффективные 3+4* варианты	26 (59,10%)	19 (43,18%)	45(51,14%)	0,1355

* 1 - дообследование с повторной консультацией; 2 - подтверждение диагноза без коррекции лечения; 3 - подтверждение диагноза с коррекцией лечения; 4 - изменение диагноза с коррекцией лечения; 5 - выезд специалиста в направляющую МО

Размер преобразованной таблицы 2 x 2, поэтому вычисление комплексного критерия χ^2 производили с поправкой Йейтса. Полученная величина $\chi^2 = 1,64$ – меньше 3,841 – критического значения χ^2 для $p=0,05$, поэтому при данной группировке результатов гипотеза об отсутствии межгрупповых различий не отклонилась.

В дальнейшем ходе исследования первая градация результата ЕИСЗ ПК в виде «дообследования с представлением пациента на повторную консультацию» из сравнений нами была исключена, поскольку выполнение должного объема лабораторного и инструментального обследования пациента, определенного клиническими рекомендациями,

нельзя считать критерием неэффективности консультации. Также мы исключили из сравнения третий вариант градации – «подтверждение диагноза с коррекцией лечения» в связи с практически равной его встречаемостью в группах. Объединив лишь 2-ой и 5-ый варианты: «подтверждение диагноза без коррекции лечения» и «выезд специалиста в направляющую МО», которые, по нашему мнению, более достоверно отражают недостаточную эффективность консультаций и, сравнив их с максимально эффективным, с нашей точки зрения, 4-ым вариантом – «изменение диагноза с коррекцией лечения», мы получили следующие данные (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная эффективность удаленных консультаций, чел.

Результаты	С интерактивным анкетированием (n=12 чел.)	Без интерактивного анкетирования (n=12 чел.)	Всего (n=24)	p
Недостаточно эффективные 2+5* вар-ты	0	9 (75,00%)	9 (37,5%)	0,0007
Эффективные 4* вариант	12	3 (25,00%)	15 (62,5%)	0,0007

* 2 - подтверждение диагноза без коррекции лечения; 4 - изменение диагноза с коррекцией лечения; 5 - выезд специалиста в направляющую МО

Из таблицы видно, что общий процент неэффективности удаленных консультаций составил 37,5%. Различия в группах по градациям результатов оказались статистически значимыми. При сравнении групп (с интерактивным опросом и без него) в целом полученное значение комплексного показателя χ^2 , равное 11,38 также превысило критическое значение – $\chi^2 = 10,828$ (при степени свободы $v = (2-1)(2-1) = 1$), соответствующее уровню значимости 0,001. На основании полученных результатов сравнения эффективность методики с использованием предварительного интерактивного анкетирования – выше, чем без него.

Резюмируя, нами получены разнонаправленные и статистически значимые различия по двум из пяти градаций «результатов» удаленных медицинских консультаций: подтверждение диагноза без коррекции лечения, отмеченного в 15,9% случаев во 2-ой группе без интерактивного опроса и изменение диагноза с коррекцией лечения, имеющего место почти в трети случаев в 1-ой группе с предварительным применением программы синдромной диагностики «Электронная поликлиника».

Объем медицинской помощи в условиях удаленного контакта непрерывно растет. В региональном масштабе количество дистанционных консультативных заключений в год измеряется тысячами [8]. К сожалению, в настоящее время уровень доказательности эффективности удаленных консультаций «пациент-врач» остается не достаточным [9]. Эффективность удаленного консультирования зависит от методики и полноты ее выполнения, поэтому рассмотрение различных вариантов консультирования в удаленном доступе, с точки зрения улучшения качества и доступности квалифицированной медицинской помощи [10], весьма актуально в настоящее время.

Самым значимым недостатком консультирования в удаленном доступе может оказаться недостаточный объем необходимой клинической информации для принятия врачебного решения. Опрос врача при очной консультации не структурирован, при нем доктор задает самые различные вопросы, порядок которых определяется им ситуационно, исходя из собственного опыта. Но главное, при такой консультации, равно как и при очном амбулаторном приеме, доктора сталкиваются с фактором

ограничения во времени, отведенного на такие важные разделы обследования пациента, как опрос с детальным изучением жалоб больного, оценкой его функционального статуса, изучением факторов риска и т.д. Все это обуславливает необходимость применения дополнительных технических средств.

Мы предполагаем, что именно дефицит информации, необходимой для принятия врачебного решения, при консультациях без предварительного интерактивного опроса, определял частыми такие результаты удаленного консультирования ЕИСЗ ПК, как «подтверждение диагноза без коррекции лечения» и необходимость выезда специалиста в направляющую МО и наоборот, редкими – «изменение диагноза с коррекцией лечения».

Выводы

Предварительное интерактивное анкетирование с помощью компьютерной программы «Электронная поликлиника» позволяет повысить эффективность консультаций в удаленном доступе, помогая врачу избежать диагностических ошибок в условиях дефицита времени и недостаточного объема необходимой клинической информации для принятия врачебного решения.

Литература

1. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. Основы клинической диагностики. Издание 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 584 с.
2. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.04.2011. N 364 (ред. от 12.04.2012) "Об утверждении Концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения".
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12.04.2012 № 348 "О внесении изменений в Концепцию создания информационной системы в сфере здравоохранения, утвержденную приказом Минздравсоцразвития России от 28 апреля 2011 г. № 364" «Об утверждении концепции создания единой государственной

информационной системы в сфере здравоохранения». М. 2012.

4. Омельянчук С.Ю., Никонова Е.З. Анализ функциональных возможностей специализированных корпоративных мессенджеров // International Journal of Advanced Studies. 2018. Т. 8. № 2-2. С. 19-23.

5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ "Электронная поликлиника" № 2012614202, дата регистрации 12.05.12. Авторы: Мишланов Я.В., Мишланов В.Ю., Мишланова И.В., Мишланова С.Л.

6. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с.

7. Тишков А.В., Хромов-Борисов Н.Н., Комашня А.В., Марченкова Ф.Ю., Семенова Е.М., Эюбова Н.И., Делакова Е.А., Быхова А.В. Статистический анализ таблиц 2×2 в диагностических исследованиях. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2013. 20 с.

8. Борисов Д.Н., Иванов В.В. Организационная медицина // Врач и информационные технологии. 2017. №3. С. 112-120.

9. Владимирский А.В. Эффективность телемедицинских консультаций «пациент-врач»: status praesens // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. Выпуск №3. 2018. URL: <http://jtelemed.ru/article/effektivnost-telemeditsinskih-konsultacij-pacient-vrach-status-praesens> (дата обращения: 25.07.2019).

10. Бразовский К.С., Демкин В.П., Пеккер Я.С., Рязанцева Н.В. Технологии телемедицины – инструмент оптимизации ресурсов в здравоохранении // Вестник науки Сибири. 2012. № 2 (3). С. 117-122.

ALTERNATIVE CHANGES OF LIPIDES OF BLOOD AND SALIVA IN PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS WITH OBESITY BACKGROUND

Maiborodina D.

*Assistant of the Department of Dentistry
Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

ABSTRACT

The article analyzes changes in the composition of fatty acids (linoleic, arachidonic, palmitic) in patients with generalized periodontitis with obesity background. The conducted researches allow to conclude that in the serum and saliva of patients with generalized periodontitis on the background of excess body weight and obesity there are significant disorders of lipid metabolism.

Such an imbalance, by altering the physicochemical properties of cell membranes, may initiate the production of proinflammatory cytokines and promote the progression of periodontal disease in such patients.

Keywords: fatty acids, saliva, serum, periodontitis, obesity, body mass index.

Topicality. In recent years, according to WHO, over 1.9 billion people over the age of 18 are overweight, of whom over 650 million suffer from obesity, with an upward trend in these indicators. At present, 35-36% of men, 41% of women and 15-16% of children

have obesity or overweight in Ukraine, while the tendency to increase of these indicators remains [1]. Obesity leads to a number of medical and social problems, in particular, metabolic disorders (type 2 diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome), cardiovascular

pathology (arterial hypertension, heart failure, stroke), respiratory system pathology, and respiratory system pathology functions. In addition, obesity is an independent predictor of risk of death.

Studies in recent decades have noted that in young obese patients with generalized periodontitis, there are abnormalities in protein, fat and carbohydrate metabolism, which contributes to the early destruction of the periodontal tissue complex and rapid tooth loss [2, 3, 4, 5, 6]. At a young age, obese people experience chronic stress, which leads to depletion of the body's antioxidant systems and the development of oxidative stress [7]. In turn, this pathological condition maintains a state of chronic inflammation in the macro organism, which negatively affects the periodontium and the severity of major dental diseases [8].

Under the influence of hypoxia, processes of free radical oxidation and immunological changes in the body, fatty acid imbalance occurs at the level of membrane structures, which can be pathogenetic in development pathological conditions [2]. As a structural component of membranes, fatty acids have an effect on the electrophysiological properties of biomembranes, the function of membrane proteins and the activity of cellular receptors. Persistent lipid imbalance arising from prolonged pathogenicity can impair cell specific functions and cause chronic disease [3].

Since polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are a link that links lipid peroxidation processes, synthesis of proinflammatory cytokines and cell membrane status, determination of fatty acid composition of blood lipids and saliva makes it possible to study the pathogenesis of disease on the membrane-cell level of the disease, and evaluate the effectiveness of treatment.

Aim of the study: to investigate changes in the fatty acid composition of serum and saliva lipids in patients with generalized periodontitis on the background of obesity.

Materials and methods: 94 people aged 19 to 35 participated in the study. Among them: 32 patients with generalized periodontitis on the background of excess body weight (19 men and 13 women) - 1 group, 40 patients with generalized periodontitis and obesity (21 men and 19 women) - 2 group, and the control group - 22 practically healthy individuals of the same age category. In the diagnosis of periodontal lesions used standard algorithm of clinical and radiological examination and classification Danilevsky (1994). The studies were conducted with informed consent in accordance with the requirements of the Bioethical Examination Commission. All patients were familiarized with the aims and objectives of the study and voluntarily signed informed consent.

The criteria for inclusion in the study were: age (19-35 years), patients with excess body mass (body mass index ≥ 25 kg/m²) and obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²).

Exclusion criteria were acute inflammatory disease and exacerbation of chronic inflammatory disease at the time studies, severe somatic diseases that interfere with the examination (acute myocardial infarction, acute cerebral circulation, malignancies, etc.), and the formal absence of diagnosed affective disorders.

Lipid disorders in patients of the study groups included studies of fatty acid composition of serum and saliva lipids by gas-liquid chromatography and determination of palmitic, linoleic and arachidonic fatty acids in serum and saliva lipids compared with controls.

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

Results and Discussion.

These studies of the content of fatty acids in serum lipids are shown in table 1.

Table 1
Fatty acid content in serum lipids in patients with generalized periodontitis with concomitant excess body weight (group 1), in patients with generalized periodontitis with obesity (group 2) and in the control group

Name of fatty acids	Content of fatty acids (% , $M \pm m$) in the serum		
	I group (n=32)	II group (n=40)	Control group (n=22)
C 16:0 (palmitic)	31,5 $\pm$ 1,5	2,8 $\pm$ 0,5	40,0 $\pm$ 1,0
C 18:2 (linoleic)	36,0 $\pm$ 1,5	64,8 $\pm$ 1,5	16,0 $\pm$ 1,0
C 20:4 (arachidonic)	29,0 $\pm$ 1,5	33,0 $\pm$ 1,5	31,0 $\pm$ 1,0

According to the data in table 1, the content of serum fatty acids of patients with generalized periodontitis with excess body weight and obesity is significantly different from the control parameters. Thus, in group I there was a decrease of palmitic acid content by 20% compared to the control indicators, and in group II a decrease in palmitic acid content was reduced in comparison with the control group by 93%, which indicates a deeper disruption of lipid metabolism in patients with generalized periodontitis on obesity. Such changes in palmitic acid content indicate impaired serum phospholipid fraction of blood lipids in patients with generalized periodontitis with overweight and obesity, which may be an additional sign of the presence of metabolic syndrome in such patients.

The content of linoleic acid in the serum of patients in group I was reduced compared to the control group by 20%. And the content of linoleic acid in the serum of patients in group II was reduced compared to the control group by 39%. The results obtained indicate a violation of lipid metabolism in such patients.

Arachidonic acid content was not significantly different from controls for both groups.

The results obtained may indicate impaired metabolism of PUFAs in the liver with excess body weight and obesity.

Indicators of the content of linoleic, palmitic and arachidonic fatty acids in saliva of the studied patients are presented in table 2.

Table 2

Fatty acid content of saliva lipids in patients with generalized periodontitis with concomitant excess body weight (group 1), in patients with generalized periodontitis on the background of obesity (group 2) and in the control group

Name of fatty acids	Content of fatty acids (% , M ± m) in the saliva		
	I group (n=32)	II group (n=40)	Control group (n=22)
C 16:0 (palmitic)	39,2±1,0	9,8±0,7	34,0±1,4
C 18:2 (linoleic)	14,4±1,1	49,0±1,5	17,9±1,0
C 20:4 (arachidonic)	11,2±0,6	1,8±0,3	3,8±0,5

As follows from table 2, the content of fatty acids of saliva of patients with excess body weight and obesity is significantly different from the control parameters. Thus, for group I, palmitic acid content increased significantly by 15% compared to the control group. For group 2, the content of the same acid was reduced by 70% compared to the control group. This indicates a violation of the phospholipid fraction of saliva and may contribute to the development of periodontitis in patients.

Changes in palmitic acid content in saliva lipids were detected by us in both study groups. Palmitic acid content was reduced by 20% for group I and 72% for group II subjects compared to the control group. Such significant changes in palmitic acid content in salivary lipids are a clear sign of disorders of lipid metabolism and may contribute to the progression of periodontal diseases for overweight and obese patients.

The content of arachidonic acid in salivary lipids for both groups of subjects was significantly different from the control group. For group I, an increase of arachidonic acid content was found 2-fold, and for group II - 3-fold. Such a change in its saliva characterizes (with increasing) inflammatory process and may contribute to the development of periodontitis for the I and II group of patients. However, changes in the content of this fatty acid in patients with obesity were more pronounced, indicating a correlative relationship of disorders of lipid metabolism with the severity of changes in body mass index.

Disruption of arachidonic acid content in saliva lipids can have a significant effect on salivary lipid metabolism and may be related to the degree of periodontitis.

Conclusions: the conducted studies allow to conclude that in the serum and saliva of patients with generalized periodontitis on the background of excess body weight and obesity there are significant disorders of lipid metabolism. These disorders are more pronounced in patients with generalized periodontitis on the background of obesity. Such an imbalance, by altering the physicochemical properties of cell membranes, may initiate the production of proinflammatory cytokines and contribute to the progression of periodontal disease in such patients.

References

1. Overweight and obesity [Internet]. World Health Organization. 2017.
2. Perederiy V.G.. Izbitochniy ves i ojirenje. Kiev. 2013 [in Russian].
3. Dedov I.I. Morbidnoe ojirenje. MIA. 2014 [in Russian].
4. Антоненко М.Ю. Наукове обґрунтування сучасної стратегії профілактики захворювань пародонта в Україні.- Дисертація д-ра мед. наук: 14.01.22, Вищ. держ. навч. закл. України "Укр. мед. стоматол. акад." - Полтава, 2012.- 400 с.
5. Emelyanova N.Yu., Emelyanov D.V. Analiz stomatologicheskogo statusa u bolnyih s izbytochnoy massoy tela: mezhdistsiplinarniy podhod. Ukrayinskiy terapevtichniy zhurnal. 2011; 3: 79-81. [in Russian].
6. Moura-Grec P.G., Marsicano J.A. Obesity and periodontitis: systematic review and meta-analysis. Cien Saude Colet. 2014 Jun;19(6):63-72.
7. Atabay V.E., Lutfioglu M. Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study. J Periodontal Res. 2017 Feb; 52(1): 51-60

GENERALIZED PARODONTAL DISEASES AND ANOREXIA NERVOSA: CLINIC - LABORATORY PARALLELS**Reshetnyk L.***PhD student,***Antonenko M.***PhD, doctor of Medicine,***Zelinska N.***PhD, associate professor.**Department of Dentistry, Institute of Postgraduate Education
Bogomolets National Medical University, Ukraine, Kiev.***ABSTRACT**

The study was aimed to identify clinical and laboratory features of manifestation of generalized parodontal diseases in patients with anorexia nervosa. We used clinico-radiological, immunological, analytical and statistical methods. Thus, direct correlation and interdependence of generalized parodontal diseases in the format of basic characteristics of anorexia nervosa were established.

Keywords: generalized parodontal diseases, generalized parodontitis, hypersensibilisation, anorexia nervosa, osteoporosis.

Introduction. Generalized parodontal diseases (GPD) are one of the most common dental diseases, which occupy a significant place in the structure of human diseases [1]. Recently, there has been a steady tendency to increase the prevalence of GPD not only among able-bodied, but among young people with no gender preferences. According to WHO, the prevalence of GPD is 60-90% [2].

Despite the increase in dental culture of the population, which has been trending lately and prompts the early treatment of patients, the result of treatment of GPD is often unsatisfactory. This is due to some extent because of the complexity of understanding the etio-pathogenetic mechanisms of development of these diseases, and the high association of GPD with a number of diseases of the internal organs and systems with common points of contact between interdependence and mutual influence [3].

A great number of researchers point to the high probability of pathogenetic communication of GPD with endocrine pathology, systemic diseases of human connective tissue, infraction vitamin, protein and lipid metabolism, emphasizing the thesis of associativity, affiliation and, even, the comorbidity of these diseases in patients with such basic pathology [4, 5]. But in literature there are only fragmentary science articles that suggest a possible correlation of anorexia nervosa (AN) and GPD and offer a specific approach to the features of their treatment, which, in our opinion, is a major drawback [6, 7].

Recently, the incidence of AN has increased significantly and poses a serious state, social, psychological and medical problem. According to WHO in the general population, the prevalence of AN ranges from 0.37 to 1.0 per 100,000 population, with a frequency of 0.9- 4.3% in women and 0.3% in men and tends to increase significantly [8, 9, 10]. A particularly high risk of death was found with critically low body weight and later onset [11, 12, 13].

There are significant changes, associated with AN, in the neuro-endocrine system, including the axis of the hypothalamus - pituitary - amygdala - genital and thy-

roid gland. These changes are accompanied by a decrease in estrogen production, leading to pre-menarcheal amenorrhea and potentiating cortisol levels, abnormal secretion of insulin-like growth factor-1 and decreased thyroid hormone metabolism. Hypoestrogenia can be a trigger for the development of osteopenia and osteoporosis, which leads to a decrease in bone mineral density. Emerging hypogonadism and secondary hyperparathyroidism, as a result of disorganizing eating behavior in AN, low calcium intake, and vitamin D deficiency and hypercorticism, may also be one of the important components that predispose GPD in patients with AN.

Absence of clear ideas about interaction and interaction do not allow to develop adequate methods of treatment of GPD in patients with AN.

Aim: To identify clinical and laboratory features of manifestation of generalized parodontal diseases in patients with anorexia nervosa.

Materials and methods: to achieve this goal, clinical and radiological methods of parodontal assessment were used to verify the diagnosis (according to the systematics of parodontal diseases after M.F. Danilevsky, 1994) as well as immunological tests (inhibition of migrating leukocytes) by M. George method as a first type screening reaction and statistical methods (STATISTICA 6.0).

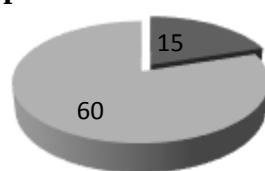
The object of our research, with informed consent, included 75 patients with AN, 18-36 years (average age 26 ± 3.8) - the main group (M), and 60 patients without AN of the same age - the comparison group (C). For a detailed analysis of the clinical manifestations of GPD all patients in the main (M) and comparative (C) groups were divided into several subgroups. M₁ subgroup - patients with various forms of gingivitis. The M₂ subgroup included patients with generalized parodontitis (GP), associated with AN as the basic pathology.

The comparative (C) group consisted of two subgroups (C₁), (C₂) with different forms of gingivitis and GP, respectively. All patients with AN had a treatment in the neuropsychiatric department of Kiev Clinical Hospital on railway transport №1 (head of the Depart-

ment – O.V. Moskalenko). Note, that all examined patients had a restrictive form of AN. We did not have patients with the cleansing form of AN.

Results of own research. The research, as a whole, established a high incidence of GPD in patients with AN, including both independent soft parodontal tissue diseases and diseases of the entire parodontal complex (fig. 1).

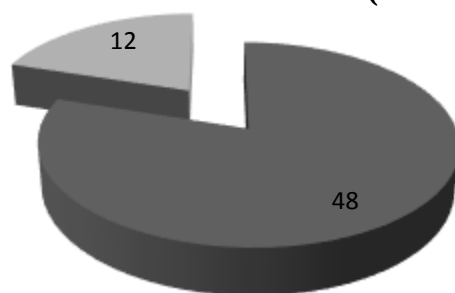
Main characteristics of generalized parodontal diseases in patients with anorexia nervosa (the main group)



In the result of the research, independent parodontal soft tissue diseases of various forms and the course of gingivitis were diagnosed in $20 \pm 4.6\%$ cases, while GP of different degrees and course was observed in $80 \pm 4.6\%$ in the main group.

It should be noted that patients of the comparative group without manifestations of anorexia nervosa had a higher incidence of independent forms of gingivitis - $80 \pm 5.2\%$, while GP of different degrees and course was diagnosed less frequently and was observed in $20 \pm 5.2\%$ of cases (fig. 2).

Basic design of generalized parodontal diseases in patients with anorexia nervosa (the comparative group)



Analyzing the data of patients of the subgroup M_2 , catarrhal gingivitis prevailed among the independent diseases of the soft parodontal tissues, while other forms of gingivitis were not diagnosed.

It was found that the majority of patients had catarrhal gingivitis in $86.7 \pm 8.8\%$ cases, which had exclusively chronic course, and exacerbation of the process was observed only in $13.8 \pm 8.8\%$ cases.

It is fair to note that the collection of a detailed anamnesis in patients of the main group and the identification of complaints was difficult due to the lack of a psychological alliance, which was accompanied by a lack of willingness to participate in voluntary contact during the examination. This is due to the fact that people with AN are unreliable "informants". Only a further structured interview helped gather information to evaluate anamnestic features and complaints.

While examination patients of the (C) group collection of anamnesis and complaints had no difficulties. Such patients were ready for dialogue. There was an open desire to participate in a therapeutic alliance.

We believe that the absence of any connotative dental complaints in patients of (M) group, in our opinion, could be due to the full focus only on the paradigm of their appearance, pathological concern about their own weight, figure and low level of all components of compliance. But in $20 \pm 10.3\%$ of cases there was a so-called symptom of aeration, manifested by complaints of the inability to chew food, unbearable pain when trying to bite off a piece of fresh bread, "pathological tooth mobility" and a feeling of tooth loss that did not respond to clinical changes.

It should be noted that in the majority of patients of M_1 subgroup chronic gingivitis was characterized by involvement in the pathological process of only the marginal part of the gums. In most cases ($66.7 \pm 12.2\%$) with a background of stagnant hyperemia and dense gums, a marked narrow band of stagnant hyperemia was noted in the area of the cervical teeth. In $20 \pm 10.3\%$ cases areas of congestive gum hyperemia were replaced by zones with marked pallor. It was found that only $13.8 \pm 8.8\%$ cases of chronic inflammation covered all components of the soft tissues of the periodontium.

Patients in M₁ subgroup had typically supragingival dental calculus, and in $26.7 \pm 11.4\%$ cases it appeared as a whole layer.

In all patients of the M₁ subgroup according to the radiological examination, the extension of periodontal fissures was established throughout, while maintaining the cortical plate. They noted osteoporosis of the apex of the alveolar bone ridge and bone components of the periodontal complex.

It can be assumed that the enlargement of the periodontal cleft and osteoporosis, on the one hand, was due to chronic inflammatory process in the soft tissues of the parodontum, and on the other - the existing osteoporosis could be a manifestation of systemic osteoporosis caused by a decrease in estrogen production, abnormal secretion of insulin secretory factor and decreased thyroid hormone metabolism, resulting hypogonadism, and secondary hyperparathyroidism.

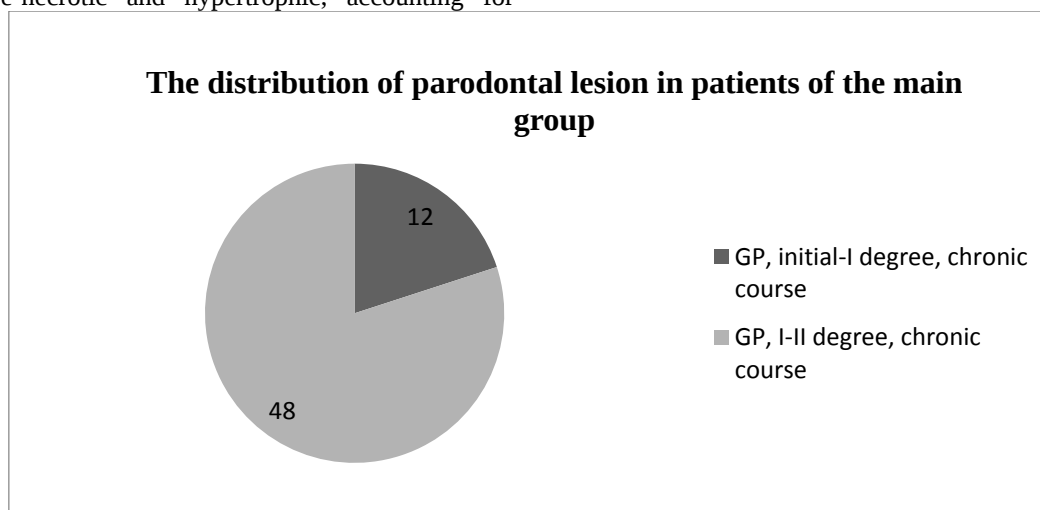
Patients of the C₁ subgroup, unlike patients of the M₁ subgroup, were diagnosed with all forms of gingivitis, including catarrhal, atrophic, desquamative, ulcerative-necrotic and hypertrophic, accounting for

$77.1 \pm 6.1\%$ cases, $4.2 \pm 2.9\%$ cases, $6.3 \pm 3.5\%$ cases, $2.1 \pm 2.1\%$ cases, $10.4 \pm 4.4\%$ cases, respectively.

It should be noted that, unlike the patients in the (M) group, in the (C) group, a high motivational component was observed, which indicated a willingness to take part in full treatment.

Finalizing the analysis of subjective and clinical manifestations of lesions of parodontal soft tissues affiliated with AN, the patients of the (M) group were characterized by: no complaints; low degree of psychological alliance with the doctor; had catarrhal gingivitis with a predominant lesion of the marginal gums with chronic course; extension of the periodontal cleft and osteoporosis of the bone component of the periodontal complex.

In 60 patients ($80.0 \pm 4.6\%$) (out of 75) of the (M₂) subgroup on the basis of clinical and radiological examination was diagnosed GP from the initial to the second degree, chronic course with the predominant absence of complaints (fig. 3).



It should be noted that among the examined patients of the M₂ subgroup, GP had a chronic course, and only $3.3 \pm 2.3\%$ cases had exacerbation of the process as a result of the recently transmitted infectious process. Symptomatic catarrhal marginal gingivitis was observed in soft periodontal tissues. We believe that mainly chronic course of GP in patients of M₂ subgroup, in our opinion, could be caused by significant changes in the general immunological reactivity of the organism due to AN, which did not allow to trigger an active inflammatory response.

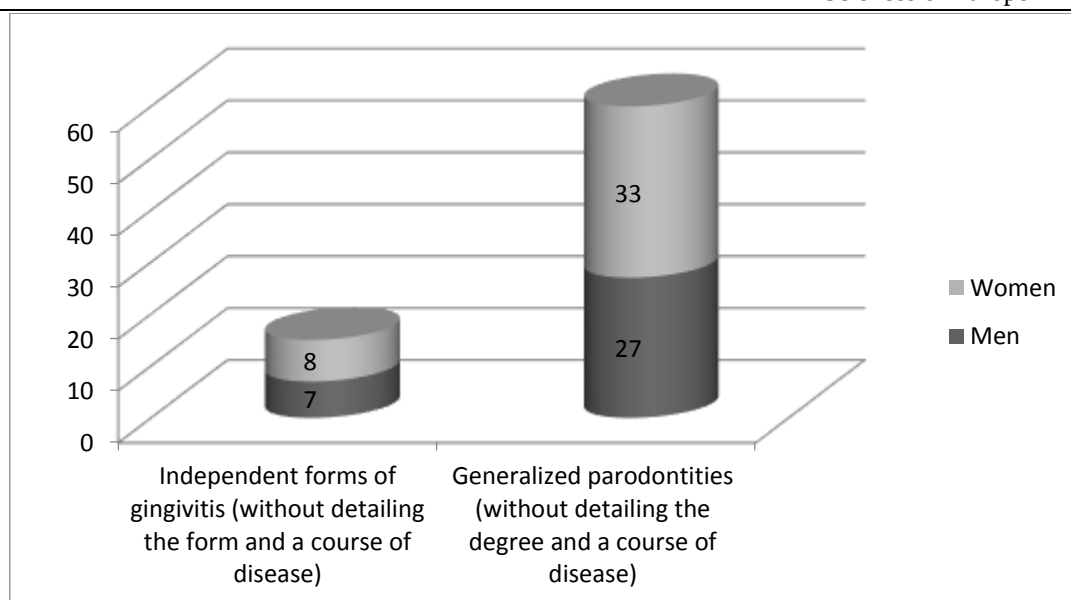
As a result of radiological examination of patients of M₂ subgroup with primary –I degree GP, the extension of the periodontal fissure and osteoporosis of the bone component of the periodontal complex was revealed, the horizontal type of resorption in all patients, as well as the cortical plate dislocation in the segment of the primary degree, and 1/3 reduced in the segment I degree. The advantages and priorities of different segments of the periodontal complex in patients with NA were not observed.

In determining the hypersensitivity of the delayed action to the bone antigen in this group, all patients showed a high degree of tissue sensitization, which showed significant changes in the bone component of the parodontal complex. This could be a predictor and an indicative factor that simplifies the diagnosis of primary-stage GP when the radiographic picture is not yet clearly expressed.

Some peculiarities were established in the study of the interdependence of GPD and AN with the gender of patients, age and their peculiarities of duration, form and stage of the main disease.

Thus, no influence of gender on the peculiarities of manifestation of GPD, associated with AN was noted (fig. 4).

The impact of patient's gender with anorexia nervosa on the features of the course of generalized parodontal diseases



It was found that high frequency of GPD was defined to all age categories of patients with AN, and the course of GP increased with age (table 1). It should be noted that since the exacerbated course of both ca-

tarrhal gingivitis and GP was observed in 2 persons, respectively, we considered it expedient to analyze the effect of patients' age on the frequency of GPD only among persons with GPD chronic course, associated with AN.

Table 1

Influence of age on frequency of generalized parodontal diseases in patients with anorexia nervosa

Main disease	Age of patients, years	Catarrhal gingivitis, chronic course	Generalized parodontal diseases	
			GP, initial-I degree, chronic course	GP, I-II degree, chronic course
Anorexia nervosa	18-25	7 9,9±3,5% p > 0,05	8 11,3±3,8% p > 0,05	11 15,5±4,3% p > 0,05
	25-30	4 5,6±2,7% p > 0,05	4 5,6±2,7% p > 0,05	16 22,5±5% p > 0,05
	31-36	2 2,8±2% p < 0,01	1 1,4±1,4% p > 0,05	18 25,4±5,2% p > 0,05
Total		13 18,3±4,6%	13 18,3±4,6%	45 63,4±5,7%

*p – confidence indicator

It is established that as the stages of AN progress, in particular primary, anorectic and cachectic, the proportion of people with GP increases. Thus, if it was

14.7% at the initial stage of AN, and reached 20% at the anorectic stage, then it was already 42.7% at the cachectic stage (fig. 5).

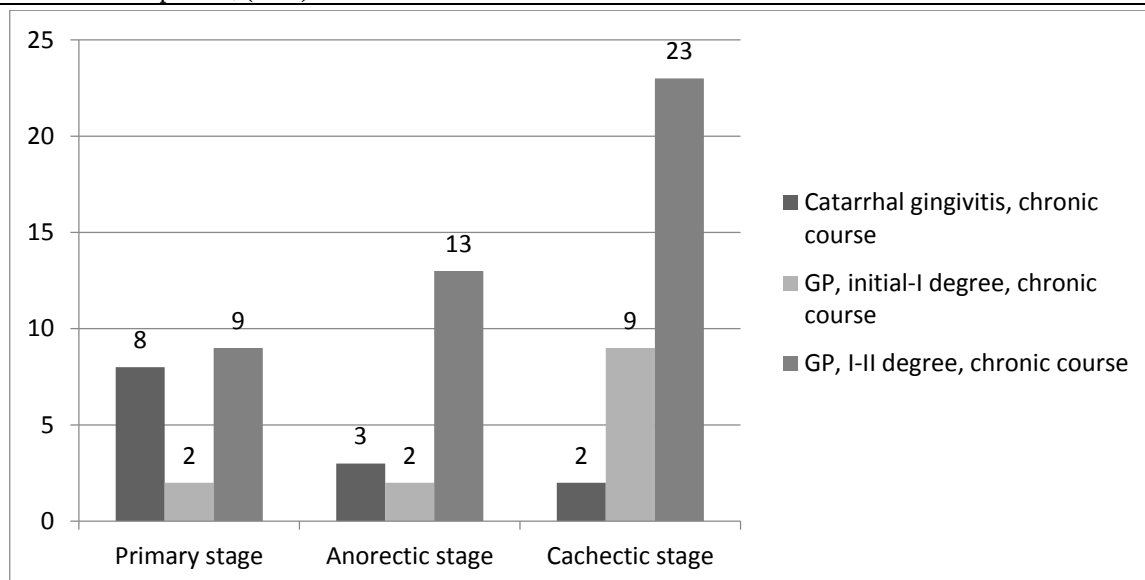


Fig. 5. Influence of stages of anorexia nervosa on the frequency of generalized parodontal diseases

The results of the study showed no correlation between the duration of NA and the independent forms of gingivitis, but a direct dependence of the underlying

disease and GP was found more with accentuation for the duration of 9-12 years (table 2).

Table 2

Influence of the duration of anorexia nervosa on the manifestation of generalized periodontal diseases				
Duration of anorexia nervosa, years	The number of patients	Catarrhal gingivitis, chronic course	Generalized parodontal diseases	
			GP, initial-I degree, chronic course	GP, I-II degree, chronic course
1-3	15	4 5,6±2,7% p > 0,05	3 4,2±2,4% p > 0,05	8 11,3±3,8% p > 0,05
4-8	19	5 7±3% p > 0,05	3 4,2±2,4% p > 0,05	11 15,5±4,3% p > 0,05
9-12	37	4 5,6±2,7% p < 0,01	7 9,9±3,5% p > 0,05	26 36,6±5,7% p > 0,05
Total		13 18,3±4,6%	13 18,3±4,6%	45 63,4±5,7%

*p – confidence indicator

Conclusions:

1. A high incidence of periodontal disease was established, reaching 100% in patients with anorexia nervosa.
2. Among the independent forms of gingivitis, the most common was chronic catarrhal gingivitis with an emphasis on the marginal gums in patients with anorexia nervosa.
3. It is established that generalized parodontitis prevails over other forms of GPD ($80 \pm 4.6\%$), mainly I-II degrees, chronic course in patients with anorexia nervosa.
4. The influence of age on the frequency of generalized periodontal diseases has been established. The severity of GP was directly dependent on the age of patients with AN.
5. The course of GP was directly dependent on the age of patients with AN.
6. The relationship between the main clinical and radiological manifestations of generalized parodontitis

from the the duration and stage of nerve anorexia (primary → anorectic → cachectic) was established.

References

1. Borysenko A.V., Sidel'nikova L.F., Antonenko M.Yu. *Praktychna parodontolohiia* [Practical Periodontology]. Kyiv: Doktor-Mediia, 2011, 472 p. [in Ukrainian].
2. VOZ za 60 let khronolohyia osnovnykh sobytyj v oblasti obschestvennoho zdravookhranenyia [WHO for 60 years: chronology of major public health events]. WHO, 2008, 5 p. [in Russian].
3. Pavlenko O.I., Antonenko M.Yu., Sidel'nikov P.V. *Planuvannia likuval'no-profilaktychnoi dopomohy khvorym z heneralivzoanym parodontytom na osnovi otsinky ryzyku urazhennia parodonta* [Planning of medical and preventive care for patients with generalis on a periodontal disease based on the evaluation of the risk of periodontal disease] *Sovremennaia stomatolohyia*, 2009, №1, pp. 56-60. [In Ukrainian].

4. Ohlrich E.J. The immunopathogenesis of periodontal disease / E.J. Ohlrich, M.P. Cullinan, G.J. Seymour // Aust. Dent. J. – 2009. – Vol. 54, Suppl. 1. – P. 2–10.
5. Povorozniuk V.V., Mazur Y.P. Kostnaja sistema i zablevanija parodonta [Bone structure and periodontal disease]. Kyiv: Kniga Pljus, 2004 [in Ukrainian].
6. Hoek H.W. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2006 Jul; 19(4):389-94.
7. El Ghoch M., Milanese C., Calugi S., Pellegrini M., Battistini N.C., Dalle Grave R. Body composition, eating disorder psychopathology, and psychological distress in anorexia nervosa: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr; 99(4):771-8. DOI: 10.3945/ajcn.113.078816.
8. Arcelus J., Witcomb G.L., Mitchell A. Prevalence of eating disorders amongst dancers: a systemic review and meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev*. 2014 Mar; 22(2):92-101. DOI: 10.1002/erv.2271.
9. Zaina F., Pesenti F., Persani L., Capodaglio P., Negri S., Polli N. Prevalence of idiopathic scoliosis in anorexia nervosa patients: results from a cross-sectional study. *Eur Spine J*. 2018 Feb; 27(2):293-297. DOI: 10.1007/s00586-017-5181-9.
10. Jagielska G.W., Przedlacki J., Bartoszewicz Z., Racicka E. Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa - etiology, prevalence, course and treatment. *Psychiatr Pol*. 2016; 50(3):509-20. DOI: 10.12740/PP/59289.
11. Mustelin L., Silén Y., Raevuori A., Hoek H.W., Kaprio J., Keski-Rahkonen A. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. *J Psychiatr Res*. 2016 Jun; 77:85-91. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.003.
12. Goh K.H., Lee E.L. Prevalence of abnormal liver function tests and comorbid psychiatric disorders among patients with anorexia nervosa and eating disorders not otherwise specified in the anorexia nervosa DSM-IV criteria. *Singapore Med J*. 2015 Sep; 56(9):488-92. DOI: 10.11622/smedj.2015132.
13. Hofman M., Landewé-Cleuren S., Wojciechowski F., Kruseman A.N. Prevalence and clinical determinants of low bone mineral density in anorexia nervosa. *Eur J Intern Med*. 2009 Jan; 20(1):80-4. DOI: 10.1016/j.ejim.2008.04.016.

DIABETES MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE: CURRENT VIEWS ON THE PROBLEM

Salimova G.

Independent researcher, Tashkent medical academy

Najmutdinova D.

Doctor of Science, professor, Tashkent medical academy

Razakova F.

Independent researcher, National University of Uzbekistan

ABSTRACT

This article presents modern views on type 2 diabetes mellitus with its association with chronic heart failure.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, diabetic cardiomyopathy.

Currently, despite the development of high technologies, problems associated with type 2 diabetes mellitus (DM) remain, since the steady increase in this disease and the frequency of its serious consequences is of great concern to the global medical community. Thus, according to the World Diabetes Federation (IDF), there were more than 150 million patients in the world at the end of the 20th century, and according to WHO forecasts, the number of patients with type 2 diabetes will reach 333 million by 2025. Unfortunately, by the time of diagnosis of type 2 diabetes, half of the patients already have complications leading to a decrease in the quality of life, early disability and premature death [1]. This is due to consequences such as loss of vision, the development of terminal stages of renal failure, non-traumatic amputations, as well as complications associated with cardiovascular disease (CVD). It should be noted, according to numerous data in the literature [2], in diabetes cardiovascular disease occur 2-5 times more often than those without the disease. At the same time, there is a high risk of developing conditions such as coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI), arterial hypertension (AH), and acute cerebrovascular accident (stroke). So, 69% of patients

with diabetes have dyslipidemia, 80% have hypertension, and 50–75% have diastolic dysfunction. Thus, today type 2 diabetes is regarded as the equivalent of the presence of a clinically pronounced cardiovascular disease in a patient, which indicates the need to pay special attention to this problem. As it is known, the main cause of deaths in 52% of patients with diabetes is chronic heart failure (CHF) [3].

It has now been proven that there is a two-way relationship between heart failure and type 2 diabetes, confirmed by pathogenetic studies, as well as a significantly worsening prognosis for the patient with a combination of these nosologies [4]. The Framingham study proved an increase in the risk of developing heart failure in patients with type 2 diabetes, compared with the general population, 2 times for men and 5 times for women [5]. As a result of epidemiological studies, it was found that the prevalence of heart failure among patients with diabetes is approximately 2.5 times higher than in the general population. It is noteworthy that according to the results of population studies, type 2 diabetes is a risk factor for developing heart failure, since the risk increases with increasing severity of type 2 diabetes [6,7]. Moreover, in diabetes, the predictors of

CHF are: high glycosylated hemoglobin (HbA1c), high body mass index (BMI), insulin therapy, terminal stages of chronic kidney disease (CKD), nephropathy, proteinuria, albuminuria, retinopathy [8, 9]. So, when comparing a group of patients with "isolated CHF" and patients with CHF with concomitant diabetes, it was found that with a combined pathology, the BMI level is much higher [10]. At the same time, an increase in HbA1c by 1% increases the risk of developing heart failure by 16%. In addition, in patients suffering from type 2 diabetes with coronary heart disease, an increase of 1% in HbA1c increased the risk of developing heart failure by 36% within 4 years of follow-up [11]. Also, numerous studies have demonstrated that patients with heart failure suffering from diabetes are much more likely to need hospitalization for heart failure. Thus, according to the studies of SAVE, VALIANT and CHARM program, it is precisely the increased need for hospitalization that became decisive in introducing hospitalization for CHF into the combined endpoint along with cardiovascular death in assessing cardiovascular safety of hypoglycemic drugs [12].

Data from various population and clinical studies show an increase in mortality among patients with heart failure with concomitant diabetes. So, the pathomorphological and pathophysiological basis for the development of CHF in diabetes are: myocardial dystrophy, structural remodeling of the myocardium and heart as a whole, macroangiopathy of the coronary arteries, neurocardiopathy [13]. Moreover, left ventricular hypertrophy (LVH) is a strong independent risk factor for sudden death, myocardial infarction, stroke and other cardiovascular complications. An important role in the formation and progression of LVH is given to hemodynamic (overload by pressure of the left ventricle, in some cases by volume, decreased compliance of large arteries) and neurohumoral mechanisms (direct and indirect growth-promoting effects of norepinephrine and angiotensin II on myocardiocytes, increased myocardial fibrosis under the influence of angiotensin II and aldosterone) [14]. With LVH, coronary circulation is impaired, which is manifested by a decrease in the coronary vasodilator reserve and insufficient perfusion of the subendocardial layers of the myocardium. All this most often leads to LV systolic dysfunction. Thus, in patients with systolic form of CHF (S-CHF) not receiving hypoglycemic treatment, with HbA1c > 6.7%, the risk of death during the year was about 2 times higher compared to patients with HbA1c < 6.7% [15]. This is due to the fact that type 2 diabetes leads to the development of myocardial fibrosis and impaired filling of the left ventricle (LV) with the subsequent formation of S-CHF, characterized by dilatation of the LV cavity and a decrease in its contractile function. It should be especially noted that the severity of the clinical course in S-CHF is determined by transferred MI (85.2%), while in a third of patients it is repeated [14]. In addition, patients with S-CHF are most often patients with coronary heart disease, with a reduced ejection fraction (EF), because according to published data, 2 years after myocardial infarction, LV size in patients with type 2 diabetes increases to a lesser extent, and heart failure occurs 2 times more often than in patients without type 2

diabetes [15]. However, in patients with diastolic heart failure, characterized by normal or reduced size of the LV cavity and preserved PV, the severity of the clinical course is determined opposite to AH (76.7%), overweight and obesity (39.5 and 33.7%) [15, 16].

Thus, the study of mechanisms for the implementation of the adverse effects of diabetes on the course of heart failure is an urgent issue in terms of the search for new therapeutic goals. It is clear that diabetes-associated heart damage is multifactorial. With all the evidence of the connection between diabetes, arterial hypertension and the pathology of the coronary arteries, there is epidemiological, clinical and experimental evidence of the presence of additional mechanisms for the development of heart failure in diabetes. The set of cardiac changes in diabetes, independent of IHD and arterial hypertension, is commonly called the term "diabetic cardiomyopathy." Morphological and structural changes typical for this syndrome are described; they include an increase in left ventricular myocardial mass, an increase in wall thickness and chamber volumes, myocardial fibrosis, and intracellular lipid accumulation. Functional changes include impaired left ventricular diastolic function, impaired systolic function, and decreased ventricular elasticity [17]. There is a notion of the staged development of diabetic cardiomyopathy. The concept of diabetic cardiomyopathy is based on the presence of a complex of diabetes-associated factors leading to changes at the molecular and cellular levels. Accumulating, these changes lead to structural and functional disorders of the heart, which ultimately manifest the development of heart failure. In addition to the immediate direct impact of diabetes on cardiac myocytes, fibroblasts and endothelial cells, on the course of heart failure may affect specific chronic diabetic complications. So, it was shown that diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DACN) is a factor in the progression of heart failure: the presence of autonomic neuropathy leads to a decrease in exercise tolerance, worsening of the clinical condition of patients and morphofunctional heart parameters [18], i.e. DACN is a factor worsening the quality of life of patients and combined with high mortality [19]. The risk of developing myocardial infarction with a combined course of heart failure and type 2 diabetes increases with ACN, the most dangerous manifestation of which is asymptomatic myocardial ischemia [19]. The relationship between DACN and the severity of LV hypertrophy was also noted. According to research [20], there is a reliable relationship between violations of the autonomic regulation of the heart, the severity of ACN in patients with heart failure and type 2 diabetes and structural and functional parameters of the heart: a statistically significant increase in the LV myocardial mass index and the incidence rate of adverse types of LV remodeling as the manifestations of ACN become more severe.

The main pathogenetic link in the development of type 2 diabetes is insulin resistance (IR), which increases with the progression of heart failure [20]. IR has a significant pathogenetic value in the development of not only diabetes, but also heart failure. Thus, target organ damage in patients in such a frequently encountered comorbid situation as CHF and type 2 diabetes

has its own pathogenetic features mediated by the presence of insulin resistance syndromes, lipo-, glucose toxicity, and cardiac sympathetic dysregulation. It should be noted that the heart, kidneys, liver, vascular bed are not only passive target organs in heart failure and type 2 diabetes, but also active participants in maladaptive remodeling: with their defeat, there is a further increase in the risk of cardiovascular complications, and their functional state has a significant impact on the prognosis and outcome of both heart failure and type 2 diabetes [21].

Thus, the association of these two pathologies significantly aggravates the course of each of them, and their combination is a decisive factor in high mortality in patients.

Conclusion. Regarding the etiopathogenesis of the studied comorbidity, it should be noted that the etiological relationship of type 2 diabetes and CHF is mutually directed. In conclusion, it is worth noting that due to the frequently encountered combination of diabetes, hypertension, and coronary artery disease, the question remains: in what cases is diastolic dysfunction directly caused by glycometabolic disorder, as well as in any compatible manifestations of all these diseases. From a clinical point of view, this fact justifies the need to prevent the development of heart failure in patients with diabetes through therapy, including comorbid conditions.

Thus, the conjugate course of type 2 diabetes and CHF largely determines the unfavorable prognosis in patients, creating difficulties in managing the latter for both cardiologists and endocrinologists.

From the present review, it becomes obvious that the frequency of the conjugate course of CHF and diabetes is quite high. At the same time, both the cause and the complication of diabetes can be considered simultaneously chronic heart failure, therefore, therapy in this category of patients should be characterized by an integrated approach, including careful glycemic control, as well as effective blockade of neurohumoral changes. At the same time, questions of cardiac safety and the benefits of certain representatives of the group of sugar-lowering drugs in patients with LV dysfunction remain, which determines the continuation of research in this area.

References

1. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases / Endocrinology. Thyroidology No. 5 (51), 2015.S. 52-58.
2. Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2013. № 10 (4). P. 330-336.
3. Eurich D.T., Weir D.L., Majumdar S.R. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013. № 6 (3). P. 395-402.
4. Turnbull F.M., Abraira C., Anderson R.J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009. № 52 (11). P. 2288-2298.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. i soavt. Algoritmyi spetsializirovannoy meditsinskoy pomoschi bolnyim saharnym diabetom. *Saharnyy diabet.* 2017. № 20 (1S). S. 1-112.
6. Pochinka I.G., Strongin L.G., Struchkova Yu.V. Variabelnost glikemii i zheludochkovyie narusheniya ritma u bolnyih hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, stradayushih saharnym diabetom 2-go tipa. *Kardiologiya.* 2013. № 9. S. 47-51.
7. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008. <https://clck.ru/MB58k>
8. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the UK. General Practice Research Database. *Diabetes Care.* 2010. № 33. P. 1213-1218.
9. Andersson C., Olesen J.B., Hansen P.R. et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia.* 2010. № 53. P. 2546-2553.
10. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A. et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005. № 28. P. 2345-2351.
11. Massoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y. et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005. № 111. P. 583-590.
12. Margulies K.B., Hernandez A.F., Redfield M.M. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016. № 316. P. 500-508.
13. Jorsal A., Kistorp C., Holmager P. et al. Effect of liraglutide, a glucagonlike peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) - a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2017. № 19. P. 69-77.
14. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016. № 375. P. 311-322.
15. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015. № 373. P. 2247-2257.
16. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013. № 369. P. 1317-1326.
17. Boudina S., Abel E.D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 2007. № 115. P. 3213-3223.
18. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2010. № 2. С. 26-29.
19. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S. et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015. № 373. P. 232-242.
20. McMurray J. The Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes trial (VIVID) / Abstract presented at the Heart Failure Congress 2013, 25-28 May 2013.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02917031>

VETERINARY SCIENCES

MISCELLANEOUS POULTRY FOOD AND BIOLOGICAL VALUE COMPARATIVE STUDIES

**Bazilbaev S.,
Yerezhpova M.**

Kazakh National Agrarian University, Almaty

ABSTRACT

You can find different types of poultry on the shelves of any butcher shop or supermarket. This meat has a lot of advantages – it is quick to prepare, has a lot of vitamins and minerals, and is a very high-calorie and nutritious product. In our country, you can freely buy poultry meat to your taste - chicken, goose and duck.

Also, the prevalence of ostrich meat is gaining momentum every year. Nutritionists say that the presence of poultry in the daily diet is very important, since this meat helps to get enough, but will not get better. And this is one of the main, but not the main nutritional value, the value of poultry meat in human nutrition.

Chicken meat is one of the most popular food products, while occupying not the last place in importance in the diet. It contains many useful substances, and especially valuable is a high amount of protein. It is rightly called the building material for all body systems.

Keywords: muscle, biological value, grind, biochemical composition, protein, vitamins, oils, carbohydrates, carbohydrates.

The main objective of the research work a variety of food and biological value of poultry meat a comparative study.

Meat is mainly characterized by muscle ulpasimen. The chemical composition of muscle tissue complex. Its structure during and after slaughter of live poultry mumkin. Therefore vary under the influence of various factors on the chemical composition of the tissue determines the special hard mode, for example

birds extraction of tissues immediately after slaughter, cooling, cooling fast grinding, low-temperature processing, etc grind

When it is determined by the chemical composition of muscle tissue, binding to other tissues (adipose tissue) are separated, shredded (Homogenise). Then, the tissue can be part of the chemical components. [4]

The main group of chemical substances found in poultry

№	indicators	Size, %	№	indicators	Size, %
1	water	57.3		vitamins:	
2	protein	19.5	12	vitamin A	0.00001
3	oils	21	13	vitamin B1	0.00005
4	carbohydrates	1.68	14	vitamin B2	0.00022
5	ashes	0.9	15	vitamin PP	0.0078
	Mineral substances:				
6	sodium	0.09			
7	potassium	0.21			
8	calcium	0,012			
9	magnesium	0,019			
10	phosphorus	0.2			
11	iron	0.0014			

This has done to achieve the following goals:

- ❑ Research chicken and duck meat organoleptic characteristics;
- ❑ The study of the biochemical chicken and duck meat;
- ❑ chicken and duck meat to the value of biological research;
- ❑ Research chicken and duck meat safety indicators.

Research from the company "as a form of" Tau-bird is a chicken and duck meat.

"The purpose of the Alatau-bird" - its taste qualities to provide excellent quality products of

poultry meat to the consumer, which is a modern company.

Ili district of the city 15 kilometers away from ecologically clean area of the factory is located in the village of Çapay.

Repeat three to five times experimental studies generally accepted indicators of raw materials through biochemical and microbiological research carried out by the standard.

This study of poultry products Carried out in the laboratory of the Kazakh National Agrarian University.

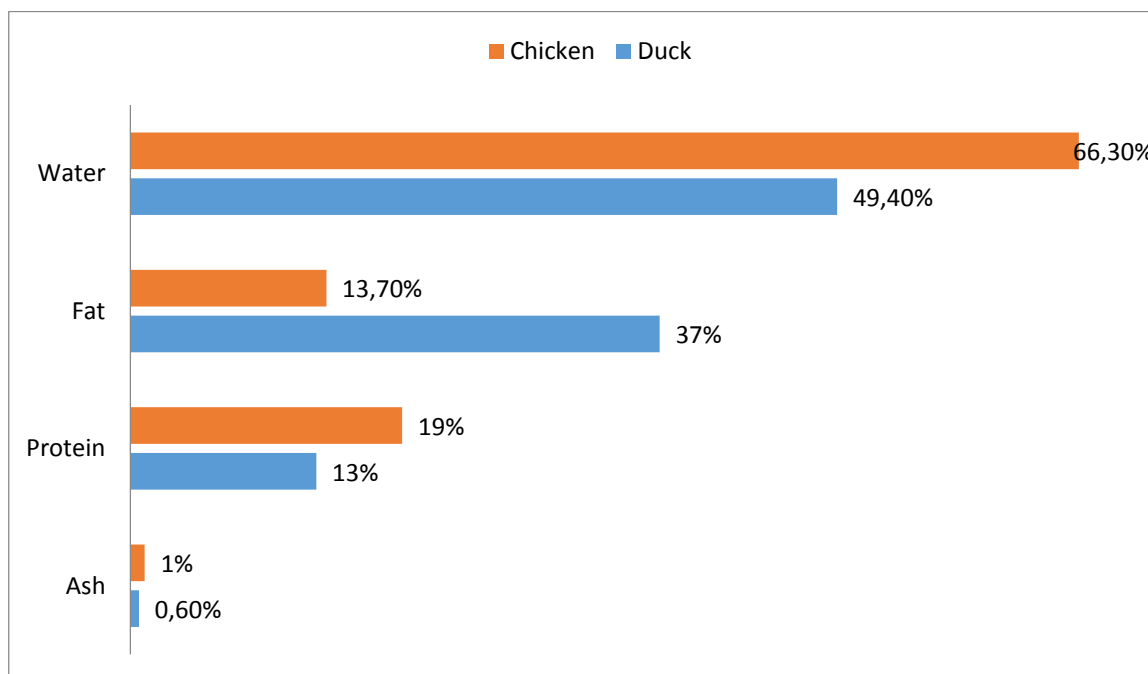
Chicken and duck meat organoleptic characteristics

Indications	Chicken	Duck
Meat type plate	Not a small wet spot, filter paper, light pink color.	A little wet filter paper will not stain red.
oil	Yellow color.	Faint yellow color.
the smell of	Poultry flesh.	Poultry flesh.
consistency	When meat dense, supple fingers, when the pit quickly corrected.	When meat dense, supple fingers, when the pit quickly corrected.
Transparency and the smell of broth	Aromatic, transparent.	Aromatic, transparent.

Chicken and duck meat and biochemical composition

	Average%	chicken	duck
1	water	66.3	49.4
2	oil	13.7	37.0
3	protein	19.0	13.0
4	ash	1.0	0.6

Chicken and duck meat and biochemical composition



The composition of the amino acids of chicken and duck meat

	Amino acids:	Chicken	duck
1	tryptophan	1.20	1.15
2	threonine	4.30	4.67
3	isoleucine	5.28	5.04
4	leucine	7.28	8.28
5	lysine	8.79	9.21
6	methionine	2.61	2.65
7	phenylalanine	3.94	4.21
8	valine	4.91	5.13
9	histidine	2.89	2.43

The composition of fatty acids in the chicken and duck meat

The names of the bird	Saturated fatty acids		unsaturated fatty acids		
	palmitic	stearin	oleic	linoleic	linolenic
Chicken	24	7	38	20	2
duck	22	6	43	21	1

Jelinetin part of the meat, the amount of minerals and vitamins

Bird	mineral substances			vitamins			
	calcium	phosphorus	iron	A	B1	B6	RR
Chicken	12	200	1.5	0.12	0.15	0.16	8.1
duck	13	200	1.8	0.27	0.32	0.19	5.7

Microbiological parameters of chicken and duck meat

Indicators	Norm of NK	Concrete results	
		Chickens meat	Ducks meat
QMAFAnM, KOE/sm ³ g	not more than 1*10 ⁴ in 1 gramm	2.2*10 ³	2.4*10 ³
Patogenic salmonellas	not allowed	not found	not found
Coliform bacteria	not allowed	not found	not found

Conclusion:

One of the most important problem facing the population to find ways to increase production and the types of food products.

When full breakfast metabolism, digestive, cardiovascular and nervous systems, and other systems of the body functional ability violated.

Functional food products - which includes the traditional use of the useful properties of other nutrients, human health, the positive effects of the modified product. These products included in the functional nature mainly formulas of biologically active additives (CS).

1. Chicken and duck meat organoleptiklik performance analysis showed that two fresh poultry meat is of great importance for the supply of meat dishes.

2. Meat contains protein, fat, water, mineral salts and vitamins necessary for the body. Such as substance chicken protein, water and ash can be seen that a lot compared to the size of the duck meat. And duck meat, chicken meat, 2.7 times more than the amount of fat.

3. The growth of the human body and valuable proteins necessary for normal life. Meat biologically valuable protein source.

4. Chicken and duck meat, no significant difference in mineral and vitamin composition, if a lot of vitamin PP chicken and duck meat, vitamins A, B1, B6, and more.

5. Study "Alatau-bird" from the company from poultry found to comply with environmental standards, microbiological index more than the allowable limit.

References

1. Kulazhanov city. Kuzembaev. Food industry specialists of the Russian-Kazakh dictionary. Almaty: ATU publishing house. 2004. - 304 p.
2. V., the Russian market myasa Smolyakov Bird: problems, tendenciï, prospects // Myasnoy delimeter. - 2002. - No. 2. - S. 26-29.

3. Alan Grazbï. Prognosis proïzvodstva myasa Bird. Poultry international. - 2000. - # 06. - 53 h.

4. Twmenova G.T., Maximov Nwrimxan G.N., Y.A. Modern state of promiïlennosti the worldwide poultry in Kazakhstan // Herald Evraziyskogo innovaciionnogo University. - Pavlodar, 2010. - №1. - B. 90-93.

5. Quality Akhmetzhanov D.K., Prodwktivnie wtok when estestvennom osveïcheniï. // Jivotnovodstvo, kormoproïzvodstvo and veterinarïi. Almaty: TOO "Start", 2007. - 1. - S. 20-24.

6. Akhmetzhanov D.K., Zhazylbekov N.A., Aïanin A.I., Fedosov L.N. Egeubaeva G.S. Metodïçeskïe rekomendacïi along sostavlenïyu sbalansirovannïx raciïnov kormlenïya agricultural Bird. Almaty: "Nur-Print", 2007. - 40 s.

7. Tumenova G.T., Nurimxan G.N. The second category of the young broilers morphological // Actual problems of food production in the context of globalization of the economy: the public. Research and experience. conference. Materials - Semipalatinsk: Semipalatinsk State University. - 2009. - B. 81-82.

8. Antipov L.V. Pwtï raciïalnogo Usage prodwktov razdelkï Bird for expansion of the assortment myasnïx prodwktov, Biology aktïvnïx preparatov and kormoprodwktov // Intern. nawç. practical. conference. - M.: GU VNïïPP, 2006. - 280 p.

9. Bessarabov B.F., Bondarev E.I., carpenter Ptïcevodstvo and technology proïzvodstva yaïc and myasa Bird. - M.: Publishing house "Lan", 2005 - 352 s.

10. N. Antipov L.V., Zherebtsova A. Myasa of Biochemistry and myasnïx prodwktov: Manual Manual. - Voronezh: From Waugh VGW, 1991. - 184 p.

11. Nurimxan G.N. Broiler Chicken meat chemical composition and nutritional value // Bulletin of the Semipalatinsk State University. - Helsinki, 2010. - 1. - B. 34-38.

VOL 2, No 47 (2020)

Sciences of Europe
(Praha, Czech Republic)

ISSN 3162-2364

The journal is registered and published in Czech Republic.
Articles in all spheres of sciences are published in the journal.

Journal is published in Czech, English, Polish, Russian, Chinese, German and French.

Articles are accepted each month.

Frequency: 12 issues per year.

Format - A4

All articles are reviewed

Free access to the electronic version of journal

All manuscripts are peer reviewed by experts in the respective field. Authors of the manuscripts bear responsibility for their content, credibility and reliability.

Editorial board doesn't expect the manuscripts' authors to always agree with its opinion.

Chief editor: Petr Bohacek

Managing editor: Michal Hudecek

- Jiří Pospíšil (Organic and Medicinal Chemistry) Zentiva
- Jaroslav Fährnich (Organic Chemistry) Institute of Organic Chemistry and Biochemistry Academy of Sciences of the Czech Republic
- Smirnova Oksana K., Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of History (Moscow, Russia);
- Rasa Boháček – Ph.D. člen Česká zemědělská univerzita v Praze
- Naumov Jaroslav S., MD, Ph.D., assistant professor of history of medicine and the social sciences and humanities. (Kiev, Ukraine)
- Viktor Pour – Ph.D. člen Univerzita Pardubice
- Petrenko Svyatoslav, PhD in geography, lecturer in social and economic geography. (Kharkov, Ukraine)
- Karel Schwaninger – Ph.D. člen Vysoká škola báňská – Technická univerzita Ostrava
- Kozachenko Artem Leonidovich, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of History (Moscow, Russia);
- Václav Pittner -Ph.D. člen Technická univerzita v Liberci
- Dudnik Oleg Arturovich, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Department of Physical and Mathematical management methods. (Chernivtsi, Ukraine)
- Konovalov Artem Nikolaevich, Doctor of Psychology, Professor, Chair of General Psychology and Pedagogy. (Minsk, Belarus)

«Sciences of Europe» -

Editorial office: Křižíkova 384/101 Karlín, 186 00 Praha

E-mail: info@european-science.org

Web: www.european-science.org