



ВОСТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.67

#3(67), 2021 часть 2

Восточно Европейский научный журнал
(Санкт-Петербург, Россия)
Журнал зарегистрирован и издается в России
В журнале публикуются статьи по всем
научным направлениям.
Журнал издается на русском, английском и
польском языках.
Статьи принимаются до 30 числа каждого
месяца.
Периодичность: 12 номеров в год.
Формат - А4, цветная печать
Все статьи рецензируются
Бесплатный доступ к электронной версии
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневыски

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт
международных отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский
технологический университет имени
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский
университет)

Бартош Высоцкий (Институт
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский
университет)

#3(67), 2020 part 2

Eastern European Scientific Journal
(St. Petersburg, Russia)
The journal is registered and published in Russia
The journal publishes articles on all scientific
areas.
The journal is published in Russian, English
and Polish.
Articles are accepted till the 30th day of each
month.
Periodicity: 12 issues per year.
Format - A4, color printing
All articles are reviewed
Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

Давид Ковалик (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)

Питер Кларквуд (Университетский колледж Лондона)

Игорь Дзедзич (Польская академия наук)

Александр Клиmek (Польская академия наук)

Александр Роговский (Ягеллонский университет)

Кехан Шрайнер (Еврейский университет)

Бартош Мазуркевич (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)

Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)

Миколай Жуковский (Варшавский университет)

Матеуш Маршалек (Ягеллонский университет)

Шимон Матысяк (Польская академия наук)

Михал Невядомский (Институт международных отношений)

Главный редактор - Адам Барчук

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>

Dawid Kowalik (Kracow University of Technology named Tadeusz Kościuszko)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dziedzic (Polish Academy of Sciences)

Alexander Klimek (Polish Academy of Sciences)

Alexander Rogowski (Jagiellonian University)

Kehan Schreiner (Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko Cracow University of Technology)

Anthony Maverick (Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)

Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)

Szymon Matysiak (Polish Academy of Sciences)

Michał Niewiadomski (Institute of International Relations)

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Abidova S.A. RELEVANCE OF APPLICATION OF MODERN INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN TEACHING BIOLOGY.	4
Абдулхабиров М.А. УРОКИ ЖИЗНИ И НРАВСТВЕННОСТИ УЧИТЕЛЯ (СЛОВО О ПРОФЕССОРЕ ВИКТОРЕ ЧЕРНАВСКОМ)	5
Абдулхабиров М.А. КОНСТАНТИН СИВАШ- КОНСТРУКТОР УНИКАЛЬНЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ.....	12
Янгирова Л.Я., Петухова Г.А. ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДРОЗОФИЛ НЕФТЕУСТОЙЧИВЫХ ЛИНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ СОДЕРЖАНИЯ.....	15

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Бежан П.А., Ладатко Д.С., Кафаров В.Т., Алексеев К.В. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ШАМПУНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ	20
Lysenko V., Syvolap V. CARDIAC REMODELING AND URINARY NAG LEVELS IN PATIENTS WITH CHF OF ISCHEMIC ORIGIN.	23
Satyr M.V., Noverko I.V., Maruniak S.R. ESG-GATED SPECT WITH USAGE OF STRESS-REST PROTOCOL AS A NON-INVASIVE METHOD FOR SELECTION OF TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DESEASE.....	28
Жук П.М., Маціпура М.М., Мовчанюк В.О., Мазур В.П., Псюк С.С. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КІСТКОВИХ ЦЕМЕНТІВ МАРКИ PALACOS.....	37
Ластівка І.В., Пішак В.П., Ризничук М.О. ПОШИРЕНІСТЬ УРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ В ДІТЕЙ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА 2000-2019 рр.....	42
Салмин Р.М., Салмина А.В., Воробей В.Ю., Санталова Н.А. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОЛИПОВ ПЯМОЙ КИШКИ	49
Шутов А.Б., Корней К.В., Мацканюк А.А. РОЛЬ ЦЕНТРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В УПРАВЛЕНИИ СЕРДЕЧНЫМ РИТМОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СТАНДАРТНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ	53

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Горонков В.И., Беккер Т.В., Магомедова Ш.П., Алексеев К.В. АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫХ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ «ЖИДКИЕ ПЛАСТЫРИ (КОЖНЫЕ КЛЕИ)»	64
Казаков Д.А., Шуешкин Д.С., Мовсесян А.Г., Алексеев К.В. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАЦИИ	67

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Abidova S.A.

assistant of
 “Zoology and Anatomy” department,
 Tashkent State Pedagogical
 University named after Nizami

RELEVANCE OF APPLICATION OF MODERN INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN TEACHING BIOLOGY.

In the modern education system innovative technologies are increasingly recognized and spread both at school and in Higher Education Institutions. Innovative technologies such as technologies of differentiation and individualization, technologies of problem-based learning, project technologies, interactive and information technologies have become widespread in practice. [3]

The need to introduce modern innovative technologies is associated with the fact that modern youth from a very early age grow and develop in a new information environment, involving the use of the Internet, television and computer programs. They have the opportunity to directly receive any information from various sources, so traditional sources of information, such as teacher's speech, textbooks, drawings, posters and atlases lose their significance in the teaching process. In this article, I would like to dwell in more detail on the application of ICT in the teaching of biology.

Information technologies for education are such pedagogical technologies that use special methods, software and technical means, such as audio, film and video materials, as well as computers, telecommunication and Internet networks to work with information.

A lesson using ICT is a qualitatively new type of education. The specificity of teaching biology requires the use of a large number of visual aids. But the use of traditional posters, tables, diagrams has recently been considered irrelevant, since modern youth are more interested in Computer-Based Material. These include educational presentations, interactive drawings, videos, animation, computer tests. These teaching aids allow participants and students learn the course material quickly and easily. In this case, there are ample opportunities for activating students' independent work, self-organized learning and self-control based on the available material.

Information and communication technologies provide:

- speed of obtaining necessary information;
- conducting qualitative new, dynamic and informative type of a lesson;
- a wide range of visual aids;
- increased interest in the subject;
- providing a qualitative test of knowledge;
- acceleration of the educational process due to closer interaction between the teacher and students. [3]

A large number of digital educational resources, Internet materials, the availability and accessibility of the Internet make it possible to save time preparing for classes, choose the material that is most interesting for students, diversify the educational process, enriching it not only with various multimedia materials, but also with interesting tests and other materials for control. When using online tests, it becomes possible to quickly and objectively assess knowledge, which facilitates the teacher's work and makes it possible to check and evaluate the knowledge of a large number of pupils and students in a short period of time.

It is known that biology is a complex science that is interconnected with other natural sciences. It studies all groups of living organisms at various levels of organization, from biochemical to biosphere, and it is not always possible to visually study biological objects and phenomena in ordinary classroom conditions. For example, *Cell Organelles- Structure and Functions* or some microorganisms were studied in drawings and diagrams, but thanks to ICT and the Internet, it became possible to observe these objects under an electron microscope through various pictures and videos taken with an electron microscope.

We can study natural processes and phenomena using interactive schemes and computer models of certain phenomena and processes occurring in living organisms and nature. This allows you to visually study the processes of digestion, respiration, excretion, photosynthesis, the circulation of substances in nature, etc. Creation of 3D drawings and animation helps to study the morphology and topography of various structures, organs and systems of a living organism. It is possible to demonstrate various experiments using videos in laboratories and practical classes.

Distance education is a new form of organization of the educational process which is carried out via the Internet. Distance education gives possibility to create online platforms for distance learning, the use of virtual seminars - webinars, conferences, the organization of educational games, video lessons, etc. This form of organization of the educational process is especially relevant in the modern system of higher education, when the faculties of part time education, joint international faculties are created. Thanks to this form of distance education, students have the opportunity to gain knowledge from leading specialists from prestigious universities located in other countries, and on-the-job students can easily interact with their teachers.

Remote Learning of biology do not give the opportunity for students to directly observe biological objects and phenomena, therefore, with this form of education, videos, micrographs of objects, interactive models of biological processes and phenomena that can be demonstrated through a network or placed on a platform become most relevant.

Thus, the use of ICT and digital educational resources in teaching biology makes it possible to prepare material for independent and laboratory work, display information materials in the desired sequence, and create models of natural phenomena and physiological processes. Innovative technologies in teaching biology are fundamentally new ways and methods of interaction between a teacher and a student, which ensure the effective achievement of the result of pedagogical activity.

Literature

1. Temirsultanova. F.M. Innovational methods of conducting biology classes in the condition of new schools “*Information and Communication Technologies*”: III International scientific conference. (Kazan, October 2015). — Kazan: Book, 2015. — 103-107pp.

2. Kuvirtalova M.A. The implementation of *Information technologies* in conducting biology classes.: IV International scientific conference. (Kazan, October 2015). — Kazan: Book, 2015. — 165-167pp.

3. Innovational *technologies* in teaching biology. <https://www.virtualacademy.ru/news/innovacionnye-tehnologii-v-prepodavanii-biologii/>.

4. Methods of implementing virtual learning technologies in teaching biology. Bakhodirova U.B. (Republic of Uzbekistan) <https://cyberleninka.ru/article/n/methods-of-implementing-virtual-learning-technologies-in-teaching-biology/viewer>.

Абдулхабиров Магомед Абдулхабирович
доцент кафедры травматологии и ортопедии
Медицинского института
Российского университета Дружбы Народов
(РУДН Университет)

УРОКИ ЖИЗНИ И ПРАВСТВЕННОСТИ УЧИТЕЛЯ (СЛОВО О ПРОФЕССОРЕ ВИКТОРЕ ЧЕРНАВСКОМ)

Abdulhabirov Magomed Abdulhabirovich
Docent of the Department of Traumatology and Orthopedics of
the Medical Institute of
the Peoples' Friendship University of Russia
(RUDN University)

LIFE LESSONS AND MORALS OF A TEACHER (ABOUT PROFESSOR VIKTOR CHERNAVSKY)

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.67.1

Аннотация. В статье не только краткое описание биографические вехи одного из основоположников остеосинтеза (хирургии костно-суставной системы) в Советском Союзе, но и нравственные уроки, которые не проповедовались, а которым следовал профессор Виктор Алексеевич Чернавский.

Annotation. The article contains not only a brief description of the biological founders of osteosynthesis (surgery of the osteoarticular system) in the Soviet Union, but also moral lessons that were not preached, but guided by their own investigation, Professor Viktor Alekseevich Chernavsky.

Ключевые слова: травматология и ортопедия, профессор Виктор Алексеевич Чернавский, уроки жизни и нравственности.

Winged words: traumatology and orthopedics, professor Viktor Alekseevich Chernavsky, in life and morality.

Первый постулат медицины. Методики диагностики и лечения в медицины меняются в среднем каждые пять лет и тот врач, который не учиться каждодневно, обречен к отставанию. Это непреложный закон всей медицины вполне подходит и к травматологии и ортопедию тоже. Если в 70-е годы прошлого века пациентов с чрез-вертельными переломами бедра лечили в течение 1,5-2 месяцев в стационаре скелетным вытяжением, то сегодня такого пострадавшего оперируют сразу же при поступлении и через 1-2 дня выписывают на амбулаторное лечение. Если самая высокая хирургическая активность любой

травматологической клиники в те годы составляла 10 %, то сегодня этот процент достигает 90 и более. Это связано с развитием медицинской технологии, наличием ЭОП, новейших фиксаторов (блокирующих пластин и штифтов, а также эндопротезов, аппаратов наружной фиксации и т.д.).

Второй постулат медицины. Врачеванию, в том числе травматологии и ортопедии, можно научить почти каждого, чьи старания и чей интеллектуальный индекс не ниже среднего. Это одинаково соотносимо, как к приобретению практических, в том числе и оперативных навыков,

так и получению ученых степеней. Важны при этом усердие ученика, и, по-отечески, заботливое внимание учителя, а также повседневный и взаимно уважительный диалог Учителя и Ученика. Это классическая аксиома Учителства и Ученичества во всей истории человечества. При общении с Учителем огромное значение имеет не только его профессионализм, но и нравственные уроки, его жизненные принципы, которые Он передает ученику по наследству.

Методы лечения непременно меняются и со временем безусловно трансформируются, видоизменяются, устаревают морально и технологически, но нравственные уроки не подвержены эрозии при любом уровне технологического прогресса. уроки Учителя становятся для его учеников моральным компасом в сложном, противоречивом и разноликом пути жизни.

Мои воспоминания, которые будут (уверен в этом) полезными для начинающих коллег и маститых ученых относятся к биографии и нравственному кодексу моего Учителя, одного из ведущих профессоров Советского Союза- Виктора Алексеевича **ЧЕРНАВСКОМ** (1896-1982 гг.). Его имя бесконечно дорого мне! «Советский Союз и Россия богаты не только Пушкиным и Достоевским, Жуковым и Танкаевым (освободителем Освенцима), Королевым и Гагариным, Айтматовым и Гамзатовым, Пироговым и Вишневыми, но, непременно, Виктором Чернавским, Аркадием Капланом, Константином Сивашом, Гавриилом Илизаровым и другими выдающимися травматологами и ортопедами.

По образу мышления, полезности людям, правдивости в жизни, физической мощи и гордости духа, скромности в быту и не успокоенности мысли Виктор Алексеевич напоминал гениального Льва Толстого. Ненависть его ко лжи была яркой. Презирал подхалимство и пьянство, бахвальство и гордыню, лесть и корыстолюбие, лицемерие и равнодушие, панибратство и сплетни; не переносил хамство и запаха табака. Он был эталоном Чести, Порядочности и Ответственности! Удивительной была в нём гармония красоты и таланта, чистоты и честности, строгости и теплоты, мужества и нежности, отважности и ранимости.

Первая встреча с Учителем. Работал я заместителем главного врача по хирургии в самом отдаленном, высокогорном Цумадинском районе Дагестана, прошел специализацию по военно-полевой хирургии на базе госпиталя Северо-Кавказского военного округа в Ростове-на-Дону. К тому времени я был соавтором клинко-экспериментальной статьи о лавсанопластике дефекта диафрагмы, готовился для поступления в аспирантуру по травматологии и ортопедии. Приезжаю в Москву. В просторном кабинете профессора в старинном здании Московской городской клинической больницы № 4. старинная мебель, на стене портреты не Генсека ЦК КПСС, а

профессоров Ф.А. Рейна, С.И. Спасокукоцкого, В.В. Гориневской и Г.С. Бома (своих учителей), что было удивительным для тех лет господства коммунистических догматов и портретов во всех сферах жизнедеятельности страны.

Очень внимательно, спокойно и доброжелательно без билетов и в присутствии доцента Е.И. Зайцевой расспрашивал меня Виктор Алексеевич о моей жизни и работе: «**А как лечили переломы бедра в условиях районной больницы?**». Вспомнил водителя Дибера Садулаева, который лечился у меня в тот год в Цумадинской районной больнице и отвечаю: «Скелетным вытяжением в течение 2-х месяцев; не оперировал, ибо не были для этого условия. Да и район высокогорный расположен в 400 км от Махачкалы. Пациентов не отправишь по горным ухабистым дорогам так далеко, ибо при этом травматический шок пострадавшим обеспечен; кроме того, возможны повреждения магистральных сосудов и нервов при этом». Ответ ему понравился. Были и другие вопросы. На его последний вопрос: «А не будет ли тяжело материально жить на стипендию аспиранта?», ответил: «Думаю, справлюсь, ибо и в студенческие годы подрабатывал ночным сторожем, грузчиком в порту и даже медбратором в колонии заключенных».

Виктор Алексеевич написал ректору МОЛГМИ, академику АМН СССР, профессору Ю.М. Лопухину на кафедральном бланке письмо: «оцениваю знания М.А. Абулхабирова на «хорошо»; согласен принять его в аспирантуру на кафедре». Так я был зачислен очным аспирантом кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии 2-го Московского Ордена Ленина Государственного Медицинского Института имени Н.И. Пирогова. И началось моё становление травматологом-ортопедом под истинно отеческим и самым доброжелательным вниманием В.А. Чернавского. «*Самым живым примером для ученика является сам учитель*» (Фридрих Дистервег). «Если я видел дальше других, то потому, что стоял на плечах гигантов» (Исаак Ньютон).

Родился **Виктор Чернавский** в семье сельского священника в деревне Полуево Рославльского уезда Смоленской губернии; был младшим в семье, в которой из 12 детей умерли в младенчестве шестеро; остались 4 брата и две сестры. Друзьями его детства были крестьянские дети. Позже отец-священник получил приход в Смоленске. Он много заботился о светском образовании детей. Виктор Алексеевич вспоминал, что отец выписывал журналы, а к ним прилагались собрания сочинений русских классиков, которыми он зачитывался.

В 1915 году Виктор Алексеевич закончил с серебряной медалью Смоленскую гимназию и поступил на медицинский факультет Московского университета. Однако, в 1918 году из-за Гражданской войны в России, не закончив последнего года учения, вынужден был идти

добровольцем в Рабоче-Крестьянскую Красную Армию (РККА) в качестве фельдшера, а затем стал исполняющим обязанности врача Южного фронта в составе 40-й дивизии. По его воспоминаниям в 1918 году можно было сделать выбор между белогвардейцами и красными. Виктор Алексеевич выбрал красных, ибо они провозгласили лозунг: «Землю крестьянам!», а крестьянство он считал своим миром.

На гражданской войне он трижды перенёс брюшной тиф. Ему пришлось пройти тяжелую начальную медицинскую практику; с ужасом вспоминал, что приходилось ему делать на войне без опыта военно-полевым хирургом и организатором медицинской службы.

Одной из ярких картин этого времени в памяти Виктора Алексеевича осталась длинная вереница побежденных казаков, возвращающихся в свои станицы. При этом попытки мародерства немедленно прекращались расстрелами.

Узнав воочию работу военно-полевого хирурга, Виктор Алексеевич навсегда остался противником войны и сторонником слова, полагая, что нужно и можно долгими переговорами решить все спорные вопросы. Ему самому еще дважды пришлось увидеть ужасы войны глазами хирурга: во время столкновения с японцами и во второй раз в Центральном институте травматологии и ортопедии (ЦИТО), куда ежедневно привозили с фронтов много раненых в ВОВ.

Вернувшись с фронта, Виктор Алексеевич с досадой узнал, что он, как сын священника, не может быть восстановлен для завершения учёбы в университете. И был он в негодовании от этой несправедливости и намеревался «бить морду кабинетным крысам», что после трех тяжелых военных лет человеку с атлетическим сложением и боевым характером было бы несложно, но по дороге встретил земляка, который имел влияние в госструктурах, и добился восстановления Чернавского студентом медицинского факультета.

По окончании университета Виктор Алексеевич короткое время заведовал сельской больницей в Новгородской губернии. По дороге к месту назначения его потрясли нищета и большое число искалеченных: «будто Мамай прошел». Уже через год после гражданской войны его направили в те же места инспектором. Снова потрясение, но уже («откуда это все взялось?» - удивлялся он) от возрождения крестьянских хозяйств после Ленинского НЭПа.

По окончании университета в 1923 году ему посчастливилось три года работать врачом у выдающихся хирургов мирового уровня: сначала у профессора Ф.А. Рейна, а затем профессора С.И. Спасокукоцкого. В 1928 году, работая интерном в Московском протезном институте под руководством профессора В.В. Гориневской; написал работу о лечении пациентов с повреждением позвоночника. Портреты своих учителей (С.И. Спасокукоцкого и В.В. Гориневской) висели у него дома тоже.

После интернатуры Виктор Алексеевич работал врачом в подмосковном угольном бассейне. Тогда же была им опубликована статья «Организация травматологической помощи на здравпунктах и лечучреждениях подмосковного угольного бассейна». В нем всегда была страсть ко всему новому и к научному обобщению. К этому он всегда призывал и своих учеников тоже.

В 1932 г. Виктор Алексеевич был зачислен сначала ассистентом Центрального института усовершенствования врачей (ЦИУВ) на базе ЦИТО, а затем назначен заведующим травматологическим отделением Центрального научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (ЦИТО), где он бессменно проработал 20 лет (до 1952 г.). Он был реальным кандидатом на должность директора ЦИТО, но, чтобы этого не произошло, Виктора Алексеевича уволили по сокращению штатов. Ему не захотелось участвовать в интригах за директорскую должность.

В 1936 г. защитил в ЦИТО кандидатскую, а после войны докторскую диссертацию на тему: **«Огнестрельные ранения тазобедренного сустава и восстановление его функций» (1949 г.)**, в которой обобщил огромный опыт военных лет по лечению тяжелых ранений в области тазобедренного сустава. Я видел рентгеновские снимки, вылеченных им пациентов с использованием (кокситной) гипсовой иммобилизации и больших хирургических операций в сочетании с ежедневными перевязками, антибиотиками и антисептиками тех лет. Результаты впечатляли. За эту работу он был удостоен премии имени С.И. Спасокукоцкого.

Вспоминаю мнение легендарной З.С. Мироновой – профессора и руководителя отделения спортивной и балетной травм ЦИТО: «Виктор Алексеевич был требовательным к себе и другим; не терпел расхлябанность и непрофессионализм; после ночного дежурства с утра пораньше мы – молодые ординаторы и аспиранты приходили к нему в кабинет (он рано приходил на работу), чтобы рассказать о поступивших пациентах во время дежурства. От него заранее мы получали важные замечания, а на общей утренней врачебной конференции с участием всех сотрудников ЦИТО эти замечания уже не повторялись. Молодые врачи старались избегать публичные замечания».

Узнав, что я ученик В.А. Чернавского, именитые «ЦИТОВцы» отзывались о высоких профессиональных и человеческих качествах Виктора Алексеевича. Помню добрые слова крупнейших ученых Советского Союза (С.Т. Зацепина, В.М. Лирцмана, Г.М. Тер-Егизарова, З.С. Мироновой, М.И. Пановой, О. Н. Гудушаури, Г. И. Лаврищевой, Г. Н. Крамаренко, К.М. Винцентини, А.Ф. Каптелины и других профессоров ЦИТО) о нём. А вместе с выдающимся хирургом и травматологом, профессором А.В. Капланом в журналах

«Хирургия» и «Врачебное дело» выходили их совместные статьи по актуальным проблемам травматологии.

История кафедры травматологии и ортопедии 2 МОЛГМИ им.Н.И.Пирогова началась с ноября 1933 года. Основал её профессор Г.С. Бом – один из основоположников ортопедии в Москве; после смерти Георгия Сергеевича кафедра была реорганизована в доцентский курс, который возглавил доцент М.С. Жуховицкий, а затем - доцент Б.Г. Высоцкий. В 1957 году курс травматологии и ортопедии был выделен из кафедры госпитальной хирургии, а заведовать этим курсом из ЦИТО был приглашен В.А. Чернавский. Понятно стало, почему центральное место на стене его кабинета занимал портрет Г.С. Бома. Курс вскоре был В.А.Чернавским и доцентами В.П. Охотским и Зайцевой преобразован снова в кафедру.

При Викторе Алексеевиче кафедра приобрела большую популярность в Советском Союзе из-за своей большой научной деятельности и хирургической активности при лечении пациентов с переломами и ортопедической патологией. Приукрашивание или фальсификация результатов лечения были недопустимо для него. Однажды он попросил меня принести ему все сведения о всех 29 пациентах с подкожными разрывами сухожилия длинного разгибателя кости после перелома лучевой кости, ибо для мировой литературы это было очень большим числом. Даже великий травматолог Лоренц Бёлер из Австрии описал всего лишь 4 случая подобного осложнения. Принес все выписки из истории болезней; он внимательно изучил материал и был в удивлении от большого числа пациентов, оперированных в клинике. Вскоре мы опубликовали совместную статью об этом уникальном опыте.

В научной литературе известны методики восстановления (аутопластика) разорванного Ахиллова сухожилия по Чернавскому при его свежих, подкожных разрывах, остеосинтез (соединение костей) переломов шейки бедра по Чернавскому без направителя, двухлонгетная иммобилизация (фиксация) переломов лучевой кости в «типичном месте» по Чернавскому, операция по Чернавскому («открытая ладонь») при контрактуре кисти (Дюпюитрена), кожная пластика перемещенными лоскутами при язвах культы голени и другие. Лишь редкие ученые удостоиваются чести упоминания своих имен в учебниках и научных монографиях. Кстати, Виктору Алексеевичу пришлось оперировать по своей методике даже давнего своего знакомого по гражданской войне, легендарного маршала Семена Михайловича Буденного, у которого в пожилом возрасте после падения с лошади произошел перелом шейки бедра.

Виктор Алексеевич читал на французском, немецком и английском языками, был членом редколлегий немецкого и советских журналов по хирургии, ортопедии и травматологии. Он автор

более 150 научных публикаций, 4-х монографий; под его научным руководством были защищены 4 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Для тех лет очень серьезного отношения к диссертациям такое количество диссертаций за короткий период из одной кафедры был большим успехом.

Он был награжден орденом «Знак Почета», медалями и грамотами. Был членом правления Московского, Всероссийского и Всесоюзного обществ травматологов-ортопедов. Кафедра располагала 440 клиническими койками и считалась крупнейшей клиникой во всём Советском Союзе.

Вправление переломов и вывихов костей с последующей гипсовой иммобилизацией в руках В.А. Чернавского становилось искусством, ибо деликатными и точными манипуляциями ему удавалось многое, хотя его считали апологетом оперативной травматологии. В этой связи он говорил, что **«переломы костей должны управляться руками хирурга, а задача различных конструкций и приспособлений лишь в удержании вправленных костей и отломков»** и **«если закрытый перелом после операции осложняется нагноением, то в этом повинен хирург, а не пострадавший»**.

В.А.Чернавский вспоминал, как его учитель С.И. Спасокукоцкий дотошно докапывался до причины нагноения послеоперационных ран. Оперировал Виктор Алексеевич элегантно (атравматично), хотя в те годы чрезвычайно скудными были импланты (пластины и штифты) для остеосинтеза костей. Никогда не повышал голоса, не унижал человека, не сквернословил, оставался интеллигентом и аристократом при любых ситуациях. Физическая крепость в нём гармонировала с большим достоинством и степенностью. Его отношение к коллегам не зависело от национальности! «Ах ты, Холера» воспринималось как признание успешности в работе, а недовольство его можно было понять при его слове «Холера!».

На фортепьяно он играл «по слуху». В детстве, оказывается, ему приходилось играть на колоколах. В.А. Чернавский считал, что этим развил свой слух. У Виктора Алексеевича была богатейшая библиотека по травматологии и ортопедии на русском и иностранных языках. Сам он издал доброкачественный учебник по травматологии, лечению переломов бедра, контрактуры Дюпюитрена и хирургии кисти, а также переработал учебник по гипсовой повязке и издал его под двумя фамилиями: Г.С. Бома и В.А. Чернавского.

Красивый, статный, высокообразованный, собранный, педантичный и приверженный ко всему новому, он первым в Советском Союзе в городской системе здравоохранения открыл отделение хирургии кисти (в ГКБ № 4 г. Москвы) и первым направил врачей в Курган для внимательного изучения компрессионно-дистракционной системы

лечения переломов и деформаций костей по Г.А. Илизарову, хотя, коллеги в больших кабинетах относились к работам Гавриила Абрамовича со скепсисом. Виктор Алексеевич сразу же оценил большую перспективность внеочагового остеосинтеза по Илизарову для лечения пациентов с переломами и ортопедическими деформациями; назвал это открытием и организовал отделение гнойной травматологии с использованием илизаровской системы в качестве базовой.

Профессор В.А. Чернавский одинаково внимательно консультировал больных самых разных социальных сословий: от министра до рабочего. Первым в Москве организовал при кафедре консультативный, амбулаторный кабинет для пациентов, которых в столице всегда было много. Это способствовало разработке и внедрению в Москве единой системы лечения травматологических и ортопедических пациентов, ибо у врачей в поликлиниках и травматологических пунктах знания и взгляды на лечение одних и тех же переломов были тоже разноречивыми.

В.А. Чернавский был поистине великодушным, доброжелательным и требовательным Учителем. Уроки общения с ним навсегда в моем сердце и в моей благодарной памяти. Он вдохновлял на науку и на профессионализм своих учеников. В поздравлении учеников написано: «Ваши мудрые советы и указания были всегда для нас источником полезного и главного в работе и учёбе, примером принципиального подхода к поставленной цели».

С огромной теплотой вспоминаю свои выступления на знаменитых заседаниях Общества травматологов-ортопедов Москвы и публикации в научных журналах под его руководством. Виктор Алексеевич радовался моим стараниям, а меня это сильно вдохновляло. Был он большим интернационалистом. Никогда не слышал от него упрека в адрес ни одного народа. Политикой он особо не интересовался и сыну говорил: **«не лезь в политику!»**. А меня всякий раз спрашивал о новостях в Дагестане, Советском Союзе и мире, ибо я был постоянным читателем газеты «Аргументы и факты». Однако, помню его глубочайшее разочарование, когда Хрущев самовольно передал Крым Украине.

Ненавидел доносы. Один эпизод из его биографии, который мог бы стать Всемирным Уроком Нравственности. Один из преподавателей кафедры пожаловался В.А. Чернавскому на другого в первые же дни его прихода на кафедру из ЦИТО. Виктор Алексеевич внимательно выслушал, а по завершению доноса, попросил информатора пригласить того, на кого он доносил. Пришли оба, и тогда В.А. Чернавский попросил повторить информацию без утайки. После чего сказал: **«А теперь я попрошу Вас обоих сохранить этот разговор при себе, и работать на пользу кафедры и больницы»**. На кафедре не было ни одного скандала и ни одного доноса друг на друга, а все научные, лечебные, педагогические,

организационные вопросы и дискуссии решались открыто и доброжелательно.

Ещё один урок. Будучи признанным в стране приверженцем активной хирургии в травматологии (по остеосинтезу), стал замечать возрастание числа остеомиелитов и других осложнений после операций. Кстати, и у легендарного Олимпийского чемпиона Валерия Брумеля тоже был посттравматический остеомиелит большеберцовой кости. Спортсмен именно к В.А. Чернавскому приходил за советом перед своей поездкой к профессору Г.А. Илизарову; и после завершения лечения именитый спортсмен пришёл к Виктору Алексеевичу.

О послеоперационных нагноениях, некрозах и ложных суставах костей стали говорить многие выступавшие на Первом съезде травматологов-ортопедов СССР. На этом съезде, проходившем в театре Советской Армии, во время дискуссии Виктор Алексеевич вышел на трибуну и жестко заявил: **«Прекратите оперировать, если не умеете! Вините себя, а не остеосинтез!»**.

Это замечание актуально и сегодня, ибо из-за всё более возрастающего числа пациентов с грозными осложнениями не всякому, не везде и не всегда надо было бы дать лицензию на операции по эндопротезированию суставов! Реэндротезирование стало дорогой и сложнейшей проблемой в медицинском, технологическом и экономическом отношениях. И в своей монографии: «Диагностика, лечение переломов и вывихов» В.А. Чернавский написал о том, что **«неправильно думать, что за неимением апробированных фиксаторов хирург имеет право на использование случайных фиксаторов...»**, всякая импровизация лишь дискредитирует оперативное лечение переломов». Он всегда требовал тщательного, коллегиального обсуждения методики лечения каждого пациента, точности в цифрах и результатах без приукрашивания результатов. Правда во всем бы его стилем в жизни и науке!

Мне было оказана высокая Честь бывать в доме Чернавских. Старший сын Чернавских - Николай был лётчиком; умер рано от опухоли головного мозга, а младший сын Алексей – известный математик, профессор, успешно занимается строением интеллекта. Помню гостеприимство Зои Николаевны, супруги Виктора Алексеевича. Сама она тоже была врачом, одержимо заботилась о муже, стала «московской мамой» для многих аспирантов. Мудрая и заботливая супруга всегда помогала мужу в его искренней, благородной и важной миссии служения медицине, пациентам, науке и ученикам. Они любили и обожали друг друга!

Виктор Алексеевич воспитал целую плеяду ученых из России и Узбекистана. Закономерно то, что он стал Заслуженным деятелем науки Узбекской ССР, но непонятно почему ему не присвоили звания Заслуженного деятеля России и не удостоился быть Академиком АМН СССР.

Вероятно, потому, что не умел и не любил ходатайствовать за себя, хотя и являлся официальным консультантом «Кремлевской» больницы Главного четвертого управления Минздрава СССР. А ученики не догадались обращаться в верховные инстанции.

Вспоминаю несколько фактов из наших встреч. Зоя Николаевна, страдая артрозом тазобедренного сустава, хромала и меня попросила пойти в магазин купить продукты по списку с её деньгами. Всё было исполнено, но мне было очень любопытно стало узнать вкус «Коровки» – неизвестных мне до этих конфет: попробовал одну конфетку; мне очень понравился вкус, и с тех пор «коровки» стали для меня самыми любимыми конфетами. И всякий раз при этом вспоминаю незабвенную Зою Николаевну.

...Второй месяц моего пребывания в аспирантуре. Виктор Алексеевич спросил меня: «Приходилось ли оперировать больных с переломами шейки бедра?». «Нет, ни разу не приходилось, но я уже успел ассистировать в клинике при этих операциях», - ответил я. И тогда, он назначил меня оперирующим хирургом, а сам стал мне ассистировать! Волнения мои были беспредельными. Непостижимо и неслышанно, чтобы маститый профессор мирового уровня ассистировал начинающему аспиранту!

Я окончил аспирантуру, диссертацию апробировал вовремя, но ещё не защитил. В этот период Виктор Алексеевич пошел вместе со мной к знаменитой в Москве депутату Моссовета, главному врачу городской клинической больницы № 4 Валентине Барляевой с просьбой принять меня на работу в больницу, ибо в то время шла перспективная работа по хирургии кисти с участием А.А. Лазарева, В. Коршунова, М. Козлова, В. Гудкова и моего. Позже группа врачей МОЛГМИ и ЦИТО получили государственную премию по дистракции в хирургии кисти, но уже без меня. К сожалению, главный врач нашла «веские» национальные доводы не принять меня. Виктор Алексеевич был в шоке от этого. Я ему бесконечно благодарен и за это внимание к моей судьбе. Позже, на похоронах профессора М.В. Громова, который заведовал нашей кафедрой после В.А. Чернавского, я весьма «тактично» напомнил В. Барляевой об этом печальном её отказе.

А когда мне предложили работу травматологом в 4-м Главном управлении Минздрава СССР, то Виктор Алексеевич мудро заметил: «Ты человек с большой внутренней свободой и независимых взглядов, не хитрый и не любишь пресмыкаться. Думаю, что тебе не понравится там, не сработаетесь, ибо у них особенная атмосфера...». И тогда устроился я травматологом в Московскую городскую клиническую больницу 20. Будучи самым молодым в столице заведующим травматологическим отделением, я имел счастливую возможность заведующим травматологическим отделением, консультироваться с **УЧИТЕЛЕМ** по тактике

лечения того или иного пациента со сложными переломами и деформациями. Его советы всегда были бесценными!

После добровольного ухода на пенсию в 1970 году в связи с физическими недугами Виктор Алексеевич увлекся реставрацией старинных книг и журналов, переплетным делом и достиг в этом для него новом деле большого мастерства. И вспомнил я гениального химика Дмитрия Ивановича Менделеева, увлекавшегося коробками. Рисовал В.А. Чернавский прекрасно и всегда просил врачей нарисовать перед операцией ход всей операции.

В летние месяцы Чернавские снимали дачу в Подмосковье, ибо у них не было своей. Я мог приехать к ним в гости в любое время с ночлегом. Мне очень нравилась окрошка, приготовленная Зоей Николаевной. Вообще, она была щедрой, благородной, умной и заботливой; хорошо владела кулинарным искусством.

Ещё один штрих большой тактичности Чернавских. Хозяевами дачи была семья с грузинскими корнями. А у Чернавских была добрая собака Этери. Известно, что жену Сергея Орджоникидзе звали Этери. Поэтому Чернавские, по просьбе хозяина дачи Самсона Гоциридзе, стали называть свою собаку не Этери, а Терри.

Когда же они оба оказывались в больнице на лечении, то ключи своей квартиры они доверили мне, а после того, как Виктор Алексеевич остался без Зои Николаевны, я старался чаще бывать у него, разделяя его безутешное горе. Любовь друг к другу у них была сказочной, романтической и возвышенной! Горько сознавать, что нет этих двух очень дорогих для меня людей, но утешает то, что они были в моей жизни!

Виктор Алексеевич был человеком высочайшей порядочности и абсолютного бескорыстия. Такие ученые и учителя, по-моему, сегодня, к сожалению, в большом дефиците. Я счастлив, что прошел аспирантуру у него! Светлая память о нем навсегда в моем сердце! Пока мы храним в памяти имена и деяния наших Учителей, мы тоже имеем право считать себя Их учениками. Дай Бог, нам силы и умения быть достойными своих Великих Учителей!

В Клятве Гиппократа говорится: «...**считать научившего меня врачебному искусству наравне с моими родителями, делиться с ним своими достоинствами, и в случае необходимости помогать ему в его нуждах; его потомство считать своими братьями, и это искусство, если они захотят изучать, преподавать им безвозмездно и без всякого договора...**». Его сын-профессор-математик, Слава Богу, не нуждается в моей помощи!

Виктор Алексеевич не только много читал медицинской и художественной литературы, но имел свои мудрые наставления. Ниже приведу некоторых из них:

«**В медицине всё бывает**» (нужно быть готовым к любым неожиданностям).

«**Пациента надо слушать**» (дайте ему выговориться, чтобы получить полную информацию и, которая может владеет только он и может быть полезной в диагностике).

«**Береги поясницу смолоду**» (не кланяйся, береги свое достоинство).

«**Взрослых не воспитывают**» (воспитание нужно начать с рождения, не пытаясь учить взрослых быть нравственными и умными, ибо великий Пушкин наставлял: «И не оспаривай глупца»). Сам он был целиком соткан из Достоинств и Мудрости!

На завершающем этапе данной статьи я попросился в гости к сыну Чернавского – выдающемуся математику, профессору Алексею Викторовичу Чернавскому, который занимается математическим исследованием и моделированием интеллекта. Стены и столы квартиры переполнены не только художественными книгами, но также книгами по математике, физике, технологии.

«Отец не учил меня жизни и не повлиял на мой выбор. Он был немногословным и его я воспринимал как Бога; не только его слова, мысли и реакции были ценными, но даже его молчание я воспринимал как абсолютную ценность...».

Среди дипломов и других документов в архиве В.А.Чернавского я нашел журнал с кратким описанием пациентов, оперированных им, отчет кафедры и оттиски статей, им опубликованных. Их нужно бы хранить в архиве кафедры. Из множеств поздравлений в связи с 70-летием Виктора Чернавского приведу лишь выдержки из поздравления коллег.

«Мы чествуем Вас как крупного ученого, высококвалифицированного травматолога-ортопеда и педагога. Ваш большой и славный путь в Советском здравоохранении от рядового врача до профессора, руководителя кафедры травматологии и ортопедии всегда отличался любовью к науке, заботой о здоровье советских людей. Вы служите примером активного участия в общественной жизни, мудрого воспитателя молодежи...» (*Коллектив хирургов и травматологов НИИ института скорой помощи им Склифосовского*).

«Ваш богатый многолетний научный и клинический опыт работы в травматологии и ортопедии снискал Вам заслуженное уважение и признание среди многочисленных Ваших учеников и последователей, к которым Вы всегда относитесь

с одинаково необходимой требовательностью и вниманием. Ваши мудрые советы и указания были всегда для нас источником полезного и главного в работе и учёбе, примером принципиального и беспристрастного отношения к поставленной цели. Постоянное стремление к поиску лучшего, совершенного и неудовлетворенность достигнутым, умение видеть нового, и трезвая оценка возможного стали Вашим творческим **credo...**». (*Коллектив кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии 2-го Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова и клинической базы 4-й городской больницы*). Эти слова имеют непреходящее значение для любого учителя во все времена.

Подспудно я старался соответствовать Ему, что не всегда и не во всем удалось, но если бы была Клятва ученика об Учителе, то профессор Виктор Алексеевич **ЧЕРНАВСКИЙ** абсолютно соответствовал всем моральным и профессиональным канонам **УЧИТЕЛЯ!** Иногда он снится мне.

Такие интеллектуальные и высоконравственные и высокопрофессиональные Личности, как профессор Виктор Алексеевич ЧЕРНАВСКИЙ, облагораживают человечество!

Литература.

1. Клятва Гиппократ.
 2. Чернавский В. А., Хамраев Ш. Ш. Диагностика и лечение переломов и вывихов (Краткое руководство для врачей и студентов). - 1962 Ташкент : Медгиз УзССР - 175 с
 3. Бом Г.С., Чернавский В.А. Гипсовая повязка в ортопедии и травматологии - 1966 М. 135 с.
 4. Чернавский В. А. Свободная кожная пластика ран и язв с применением метода вакуумирования - 1970 Ташкент. Медицина
 5. Чернавский В. А. Диагностика и лечение переломов и вывихов (Краткое руководство для врачей и студентов) - 2-е изд., доп. 1977 Ташкент. Медицина - 201 с.
- Москва, 129327, улица Ленская, 15, Больница 20 имени Ерамищанцева, клиника травматологии, 2-й корпус, этаж-3. Кафедра травматологии. Доцену М.А.Абдулхабирову, 89035773525, 30 марта 2021 г.

Абдулхабилов Магомед Абдулхабилович
 доцент кафедры травматологии и ортопедии
 Медицинского института
 Российского университета Дружбы Народов
 (РУДН Университет).

КОНСТАНТИН СИВАШ- КОНСТРУКТОР УНИКАЛЬНЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ

Abdulhabirov Magomed Abdulhabirovich
 Docent of the
 Department of Traumatology and Orthopedics of
 the Medical Institute of the
 Peoples' Friendship University of Russia
 (RUDN University).

KONSTANTIN SIVASH - CONSTRUCTOR OF UNIQUE ENDOPROTHESIS

[DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.67.2](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.67.2)

Аннотация. Автор кратко описывает историю создания эндопротезов тазобедренного сустава, а также биографию профессора Константина Сиваша- разработчика не только уникального в мире цельного эндопротеза тазобедренного сустава, оригинальных эндопротезов коленного и локтевого суставов, но также компрессионного аппарата для коленного сустава, пластин и штифтов для остеосинтеза переломов костей.

Annotation. The author briefly describes the history of the creation of the hip joint endoprotheses, as well as the biography of Professor Konstantin Sivash, the implementator of a unique one-piece hip joint endoprosthesis, original knee and elbow joint endoprotheses, compression apparatus for the knee joint, plates and pins for osteosynthesis of fractures.

Ключевые слова. Константин Сиваш, травматология-ортопедия, анкилоз, артродез, эндопротезы тазобедренного, коленного и локтевого суставов, воин, костно-суставной туберкулез, ЦИТО, компрессионный аппарат.

Keywords. Konstantin Sivash, traumatology-orthopedics, ankylosis, arthrodesis, hip, knee and elbow joints endoprotheses, , warrior, osteoarticular tuberculosis, CITO, compression apparatus.

Предыстория создания эндопротеза тазобедренного сустава Сиваша. Тугоподвижный или анкилозированный (не подвижный) сустав доставляет человеку огромное неудобство в быту и на работе. Поэтому врачи с давних времен старались восстановить движения в суставах различными операциями, фиксируя костных колпачков из костей черепа к головке бедра или обворачивая суставных поверхностей костей сустава консервированной бычьей брюшиной или мочевым пузырем. Использовали в качестве эндопротеза рогов быков и носорогов, каучука и даже коксовые орехи. Безусловно, эти операции не могли привести к положительным исходам.

В 1890 году немецкий хирург Gluck изготовил эндопротез головки бедра из слоновой кости с её фенестрированием (просверлением отверстий в ножке кости). И это не могло не завершится без нагноения в те времена отсутствия антибиотиков, антисептиков и наркоза. Разработки эндопротезов продолжают до сих пор во многих странах мира.

В 1932 году американский хирург М. Smyth-Peterson создал колпачковый эндопротез головки бедра из виталлиума (сплав из кобальта, хрома и молибдена). Первый тотальный эндопротез тазобедренного сустава (ТБС) создал R.W. Wiles (1938 г.), а Dea Moor (1940 г.) создал головку бедра из сплава. А братья Judet из Франции (Judet J. and Judet R.) в 1946 году разработали полимерный (акриловый) эндопротез головки

бедерной кости, но в отдаленные сроки головка приводило к истиранию хряща вертлужной впадины. Поэтому начались исследования по разработке конструктивно других тотальных эндопротезов тазобедренного сустава.

В 1951 г. английский ортопед MacKee G.K. разработал тотальный эндопротез, состоящий из бедренного компонента и гнезда вертлужной впадины. В John Charley в 1960 г. применил тотальный эндопротез тазобедренного сустава, состоящий из полимерной чашки высокой плотности для вертлужной впадины и металлической ножки с головкой. На медицинском рынке появились более сотен эндопротезов различных форм, фирм и авторов: DeLee J.G., Thompson A., Gruen N.A., DePuy, Zimmer Biomet, Stryker, Maloney W.J., Harris W., Mylier M.E., Biomet, Zulzer, ESKA, Medical Bezmoska, Smith and Nephew, Jonson and Jonson, , Шершера Я.И., Мура-ЦИТО, Цивьяна Я.Л., Каплана А.В., Вирабова С.В., Корнилова Н.В. Мовшовича И.А., Шершера Я.И., Загородного Н.В., «Трек-Э Композита» и т.д.

Константин СИВАШ. Лауреат Государственной премии СССР и премии Совета Министров СССР, профессор Константин Сиваш – автор первого в мире цельнометаллического, бесцементного, неразъемного, тотального эндопротеза с метало- металлическим узлом вращения и прессовой («пресс-фит») посадкой протеза во вертлужную впадину во время

операции. Такого неразъемного эндопротеза не было до этого в мире.

Я знал этого храброго воина, смелого хирурга, гениального инженера, изобретателя и конструктора, даже ассистировал ему во время некоторых его операциях! Он был очень добрым, открытым и жизнелюбивым человеком, не различал людей по национальности и верованиям, ибо был выше этого извечного примитива.

К. Сиваш—заместитель командира полка.

Из Конотопа Сумской области Украины, где родился Костя (1924 г.) семья Сиваша переехала в Подмоскowie. Учился он отлично и рано проявил интерес к технике. По окончании школы Константин Сиваш поступил в Московский технологический институт легкой промышленности, но после начала Великой Отечественной войны он добровольцем вступил в Красную Армию и участвовал в боях при обороне Москвы, а затем окончил ускоренный курс Рязанского пехотного училища. После училища его направили заместителем командира полка в Брянщину. В очередном бою Константин Сиваш был тяжело ранен и два долгих лет лечился в различных госпиталях, что побудило его к выбору профессию врача главной профессией жизни и он поступает в 1-й Московский медицинский институт, который успешно окончил в 1949 году.

Научная деятельность и изобретения.

К.М.Сиваш начал работать хирургом в Московском научно-исследовательском институте туберкулеза, где Константин Митрофанович разработал в 1950 г. новый метод резекции и артрореза коленного сустава при туберкулезном гоните с использованием компрессионного аппарата собственной конструкции.

Впервые в Советском Союзе процессы репаративной регенерации губчатой кости в резецированных эпифизах коленного сустава были изучены К.М.Сивашом в эксперименте на собаках. После защиты кандидатской диссертации (1959 г.) и издания двух монографий по костно-суставному туберкулезу К.М.Сиваш перешел на работу в авторитетный в Советском Союзе научно-исследовательский институт хирургической аппаратуры и инструментов (НИИХАИ) и одновременно работал хирургом в больнице № 40 г. Москвы.

В НИИХАИ К.М. Сиваш разрабатывал пластины, интрамедуллярные штифты и дистракционно-компрессионные пластины, а также тотальный эндопротез для восстановления подвижности в тазобедренном суставе, создавал большой набор инструментов для операций на костях и позвоночнике. И в 1959 год впервые в СССР Константин Митрофанович выполнил операцию тотального эндопротезирования при анкилозирующем спондилоартрите (болезни Бехтерева) с отсутствием движения в обеих тазобедренных суставах.

Исследования и изобретения К.М.Сиваша подвергались коллегами остракизму, считая его

подход механистическим, не направленным на этиологию недуга, но Константин Митрофанович не считал возможным тратить время на дискуссии, а еще с большей интенсивностью продолжил масштабные научные, технические и хирургические разработки. На заседание научного общества ортопедов-травматологов Москвы и Московской области (в аудитории детской больницы имени Филатова) сторонник классической ортопедии М.Д. Михельман ратовал за артрорез тазобедренных суставов у больной с двухсторонним коксоартрозом. Константин Митрофанович с улыбкой спросил коллегу-оппонента: «Уважаемый Макс Давыдович! Можете себе представить жизнь женщины с двухсторонним артрорезом тазобедренных суставов?». От неожиданности, простоты и значимости вопроса вначале в зале наступила тишина, а затем последовали аплодисменты одобрения эндопротеза Сиваша.

Даже на первом Европейском симпозиуме (1954 г.), посвященном артропластике при костно-суставном туберкулезе артропластике не сразу поняли перспективу нового направления. Соррель (Sorrel) назвал замену анкилозированного тазобедренного сустава после его туберкулезного поражения «опаснейшей утопией».

Ныне ежегодно в мире производят 2 500 000 операций по замене (эндопротезированию) тазобедренного сустава при его заболеваниях и переломах, а также при посттравматических деформациях и опухолевых поражениях.

Серьезную озабоченность сегодня у коллег всего мира вызывает необходимость повторных операций (реиндопротезирование) в связи с нагноением раны, расшатыванием и переломом ножки эндопротеза, вывихом головки протеза и перипротезными переломами бедра. Эти осложнения наблюдаются при использовании эндопротезов любой конструкции. Были они и при применении эндопротеза Сиваша тоже, хотя отдельные пациенты жили вполне комфортно с этим эндопротезом в течение 20—30 лет. Ныне эндопротез Сиваша стал музейным экспонатом, ибо появились новые конструкции и композитные материалы, уникальные сплавы, а также качественная керамика, что позволило и позволяет создавать более совершенные эндопротезы, штифты и пластины.

Работа в ЦИТО. Творчески наиболее успешным для К.М.Сиваша оказалось приглашение его директором Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО), академиком АМН СССР, профессором М.В.Волковым на работу руководителем научно-техническим отделом ЦИТО с клиническими койками. В ЦИТО К.М.Сиваш собрал команду из одаренных единомышленников, талантливых инженеров и травматологов – ортопедов: В.С.Бородкин, Н.Ф.Кожин, А.И.Антонов, К.М.Шерепо, В.Ф.Филимошкин, Б.П.Морозов, Г.Е.Паршутин, В.Ф.Гурин, Ю.Г.Хоранов, Ю.Л.Шапиро,

А.А.Ковалев и Е.М.Гусев. В Опытном-экспериментальном предприятии ЦИТО вместе с инженерами К.М. Сиваш продолжил совершенствовать эндопротез, ездил в регионы страны с показательными операциями и лекциями.

Первую операцию по тотальному эндопротезированию К.М.Сиваш провел в 1959 году. В 1965 г на основе собственных исследований К.М.Сиваш успешно защитил докторскую диссертацию, а в 1969 г ему было присвоено почетное звание «Заслуженный изобретатель СССР».

Вместе с соратниками К.М.Сиваш создали не только богатейший и единственный музей Советского Союза по травматологии и ортопедии, но и три больших лабораторий: по травматологии, ортопедии и транспортной иммобилизации, в которых разрабатывали пластины для стабильного остеосинтеза изделия из титана и рассасывающихся материалов, эндопротезы коленного и локтевого суставов, много важного и нового для травматологии и ортопедии. Совместно с профессором-онкологом С.Т.Зацепиным – создали серию эндопротезов для пациентов с костными опухолями, а совместно с профессором Ю.Н.Гудушаури (ортопед) создал металлических имплант для диафиза плеча при её дефекте.

К.М.Сиваш был динамичным и деятельным ортопедом и изобретателем. Он-автор 50 аппаратов и 60 изобретений, 200 научных публикаций. Под его руководством защищены 10 кандидатских и две докторские диссертации. В эпоху «оптимизации» этого уникального музея «История развития травматологии и ортопедии в СССР» ликвидировали и все бесценные экспонаты валяются в подвале ЦИТО. Печально и то, что в России нет большого государственного музея медицины.

«Константин Митрофанович был одержимым и очень деятельным изобретателем. Не сладкая была его жизнь, и вероятно, от этого и характер его тоже не был сладким, но он был большим оптимистом. С благодарностью храню в сердце память о нем! Замечательно, что мы помним о наших великих учителях, ибо без этого легко стать манкуртами без рода и племени». (Ученик К.М.Сиваша- доктор Борис Морозов из Израиля)

В информационно-справочной книге «Who is Who» по ортопедии («Кто есть Кто?») из России внесены лишь имена троих ученых из России: Г.И.Турнера (основоположника ортопедии в России), Г.А.Илизарова и К.М.Сиваша. Заслуга К.М.Сиваша перед мировой травматологией и ортопедией в разработке и внедрения им первично укрепляемого тотального бесцементного эндопротеза тазобедренного сустава титанового сплава ВТ5-1 с метало- металлическим узлом трения из комохрома, изготовленного методом прецизионного литья с прессовой («пресс-фит») техникой посадки (прочного укрепления) вертлужной части эндопротеза по закручивающей

методике вхождения ее в костную структуру вертлужной впадины.

Эндопротез Сиваша получил авторство и мировое признание, он оперировал пациентов с использованием своего эндопротеза в 47 странах мира и во всех республиках Советского Союза. В 1971 году США приобрели у СССР лицензию на изготовления эндопротеза Сиваша. Его избрали членом авторитетного Международного общества ортопедов-травматологов (SICOT), выступал с докладами во многих национальных, региональных и международных научных форумах травматологов-ортопедов, издал монографии.

В 1974 году К.М.Сиваш совместно с В.Н.Гурьевым, М.И.Пановой, А.А.Ковалевым и Е.М.Гусевым был удостоен Государственной премии СССР за разработку и внедрение в медицинскую практику и промышленный выпуск эндопротезов, а в 1990 г. (уже посмертно) вместе с группой врачей и инженеров ему была присуждена премия Совета Министров СССР.

Однажды в павильонах парка «Сокольники» мы вдвоем шли по павильонам Международной выставки «Здравоохранение». В разделе «Травматология и ортопедия», увидели, что кто-то держит в руках эндопротез Сиваша. Константин Митрофанович спросил: «-Что скажете?». Голос его был громким. Все обернулись, и коллега (он оказался из США) отвечает «-О, кей! Супер! А кто автор?». Константин Митрофанович с улыбкой указал на себя. Американец (к сожалению, не записал его имени) восторженно пожал руку Сивашу и просил разрешение прийти в ЦИТО, чтобы посмотреть технологию изготовления столь уникального эндопротеза и позволить ему участвовать во время операции эндопротезирования. К.М.Сиваш попросил гостя завтра же прийти в ЦИТО. Продолжительной была их беседа. Казалось, что они были давними и добрыми друзьями, ибо сам К.М.Сиваш был коммуникабельным человеком.

Рима Константиновна Лихач, страдавшая Болезнь Бехтерева и ходившая уже на двух эндопротезах тазобедренного сустава Сиваша, издала две книги («Сиваш- наш Бог» и «Дней бесследных нет») о хирурге и своих чувствах и переживаниях. К сожалению, нет книги о К.М.Сиваше в серии ЖЗЛ и не сняли документального фильма об этом выдающемся изобретателе. Не пристало потомкам быть, не помнящими своих великих предков!

На надгробие Сиваша высечены его любимые слова: «Я сделал все что мог, пусть другие сделают больше...». Он сделал много, очень много. Он защитил мир от фашизма и посвятил жизнь для освобождения человеческих суставов от скованности, придав комфорт и радость жизни страдальцам. Будем помнить имена великих первопроходцев по серпантинам травматологии и ортопедии, ибо лишь стоя на плечах гигантов, можно и нужно создавать новое, более совершенное. Благодарно склоним головы перед

величием, отвагой и талантом своих соотечественников!

На конференции (13 декабря 2011 г.) в ЦИТО: «Эволюция классических компонентов в протезировании тазобедренного сустава», разработчик ножки SL-Plus и вертлужного компонента Viscon, легендарный профессор К.Zweymuller (Австрия), публично выразил признательность изобретениям Сиваша и с гордостью продемонстрировал коллегам эндопротез, который подарил ему сам Константин Митрофанович!

Заключение. Имя Константина Митрофановича СИВАША-изобретателя эндопротеза тазобедренного сустава с бесцементной фиксацией в костномозговом канале и с неразъемным подвижным соединением в вертлужной части заслуженно имеет право на вечную прописку в Антологию всемирной травматологии и ортопедии.

Литература

Абдулхабирова М.А. «Константин Сиваш-воин, хирург, инженер и изобретатель». Материалы конференции «История медицины» Журнал «Земский врач». 2012 г. «3(14).стр. 51-54.

Загородний Н.В. «Эндопротезирование тазобедренного сустава». Изд-во «ГЭОТАР-Медиа». «2012 г.

УДК 577

ГРНТИ 34.35.15: ОРГАНИЗМ И СРЕДА

Мовшович И.А. «Эндопротезирование тазобедренного сустава: за и против. В журнале «Анналы травматологии и ортопедии».1963, 3 №. Стр. 24-28.

Николенко В.К., Буряченко Б.П., Давыдов Д.В., Николенко М.В. «Эндопротезирование тазобедренного сустава. Изд-во «Медицина». 2009 г.

Олейник А.Е. «Вехи эволюции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава». В журнале «Медицині перспективи». Днепропетровск. Том. XX. 2015 г. стр. 137-145.

Сиваш К.М. «Метод полной замены тазобедренного сустава металлическим при ангиизирующем спондилоартрите». Дисс... д-ра мед наук. М. 1964 г.

Сиваш К.М. «Аллопластика тазобедренного сустава». Изд-во «Медицина». 1967 г.

Сиваш К.М., Шерепо К.М. «Итоги научных исследований проблем и принципы эндопротезирования тазобедренного сустава». В журнале «Ортопедия и травматология», 1978 г. 3 12. стр. 63-67

Шершер Я.И. «Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава». Автореф. Дисс...д.м.н. Саратов. 1975 г.

29 марта 2021 г. 89035773525

Янгирова Лиана Януровна

Студентка 5 курса,

Тюменский Государственный Университет

Петухова Галина Александровна

Профессор, Доктор биологических наук

ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДРОЗОФИЛ НЕФТЕУСТОЙЧИВЫХ ЛИНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ СОДЕРЖАНИЯ

Yangirova Liana Yanurovna

5th year student, Tyumen State University

Petukhova Galina Alexandrovna

Professor, Doctor of Biological Sciences

CHANGES IN THE BIOCHEMICAL PARAMETERS OF DROSOPHILA OIL-RESISTANT LINES DEPENDING ON THE CONDITIONS OF THEIR MAINTENANCE

Аннотация. В работе проведен анализ влияния нефти на биохимические показатели *Drosophila melanogaster* линий, различающихся по нефтеустойчивости. Было проведено исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов: содержание диеновых конъюгатов, оснований Шиффа, каротиноидов и активности пероксидазы, что позволяет проанализировать изменение биохимических показателей у дрозофил при изменении условий содержания.

Abstract. The paper analyzes the effect of oil on the biochemical parameters of *Drosophila melanogaster* lines that differ in oil resistance. The content of the products of lipid peroxidation was studied: the content of diene conjugates, Schiff bases, carotenoids, and peroxidase activity, which allows us to analyze the change in biochemical parameters in *drosophila* under changing conditions.

Ключевые слова: нефтеустойчивая линия; инадаптивные условия; диеновые конъюгаты; основания Шиффа; пероксидаза; каротиноиды.

Keywords: oil-resistant line; inadaptive conditions; diene conjugates; Schiff bases; peroxidase; carotenoids.

Введение

В работах Н. В. Бурковского на простейших [3, с. 170] и Л. Д. Гапочки на водорослях [5, с. 80] была показана возможность адаптации к неблагоприятным условиям среды. Если адаптационный процесс у какого-либо вида не находится в равновесном состоянии, то эволюционировать может весь биоценоз (иногда - с негативными последствиями) даже в стабильных условиях окружающей среды [4, с. 51].

В исследованиях, проведённых на кафедре экологии и генетики, была выведена нефтеустойчивая линия мух-дрозофил, способных не только выживать, но и размножаться в условиях высокой концентрации нефти: на полулетальной – 5% и 2,5%. В работах Г. А. Петуховой [9, с. 172] показана адаптация этих мух, при действии нефтезагрязнения и возврате к условиям стандарта. Основные показатели жизнедеятельности мух вышли на уровень контроля (не отличаются от стандарта) к 60-70 поколению содержания в условиях нефтезагрязнения. В настоящее время мухи, содержащиеся, живущие и размножающиеся в нефтезагрязнённой среде, прошли более 600 поколений развития.

Интерес представляла возможность проанализировать биохимические показатели и антиоксидантные системы клеток мух-дрозофил, адаптированных к нефтяному загрязнению, и у мух нефтеустойчивой линии, переведённых в инадаптивные условия (чистую питательную среду).

Методы исследования

Используемые в ходе эксперимента варианты:

- Кантон – С, содержащийся на стандартной питательной среде (К)
- Мухи, адаптированные к 2,5% концентрации нефти в среде (O_1)
- Мухи, адаптированные к 5% концентрации нефти в среде (O_2)
- Мухи, адаптированные к 2,5% концентрации, но пересаженные на чистую питательную среду (инадаптивные условия) (O_3)
- Мухи, адаптированные к 5% концентрации, но пересаженные на чистую питательную среду (инадаптивные условия) (O_4)

Анализ спектрофотометрического определения содержания диеновых конъюгатов проводился по стандартной методике Т. И. Артемьева, А. К. Жеребцова, Т. М. Борисовича [1, с. 197]. Анализ определения содержания оснований Шиффа [10, с. 72 – 73] и определения активности пероксидазы [6, с. 52] (метод основан на измерении оптической плотности продуктов реакции, образовавшихся при окислении гваякола за определённый промежуток времени) проводился по стандартной методике А. А. Шведовой, Н. Б. Полянского. Анализ определения концентрации каротиноидов – по методике В. В. Карнаухова [7, с. 240].

Статистическую обработку данных проводили по стандартной методике при помощи программы Statistica. Достоверность различий, сравниваемых результатов выявили по t критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при $p > 0,95$.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучили показатели мух, живущих сотни поколений в условиях нефтезагрязнения, и возвращённые в стандартные условия – чистую питательную среду (инадаптивные условия). Изучение биохимических показателей у мух позволяет проанализировать уровень повреждаемости клеток, регистрируемых по перекисному окислению липидов (ПОЛ), и системы защиты, регистрируемых по активности пероксидазы и каротиноидов [8, 32 с].

Одним из важных продуктов ПОЛ является диеновые конъюгаты (рис.1). Они являются первичным продуктом при повреждаемости клеток при действии загрязняющих веществ [2, с. 134 – 135].

У мух, хронически содержащихся на условиях нефтяного загрязнения, стабилизировалась работа клеток и включились гены нефтеустойчивости, а при переводе в условия, стандартные для них ранее, но ставшие инадаптивными, резко повышается повреждаемость. В ходе жизнедеятельности показатели диеновых конъюгатов и у линий 2,5% и у мух, адаптированных к 5% содержания нефти в среде, превышают показания контроля.

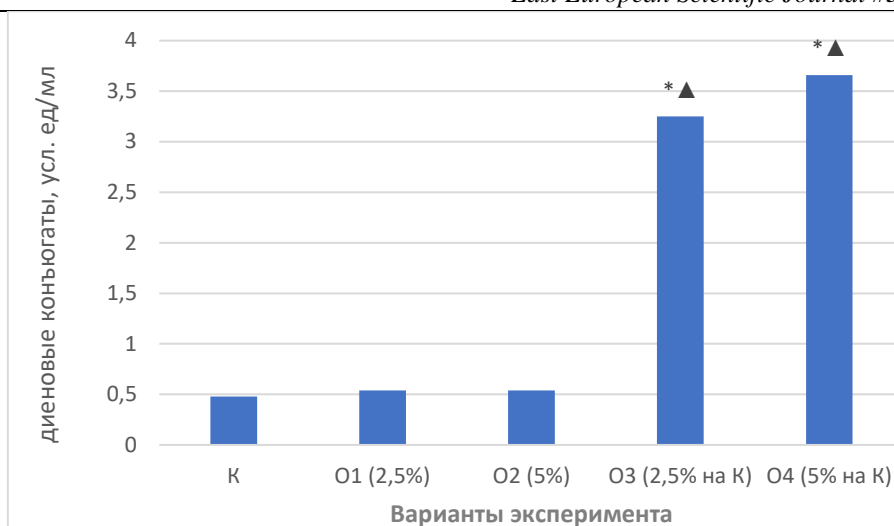


Рис.1 Содержание диенных конъюгатов у мух нефтеустойчивых линий и мух, нефтеустойчивых линий в условиях чистой питательной среды

Примечание:

▲ - статистически достоверные различия между вариантами эксперимента при переводе в инадаптивные условия

Основания Шиффа (рис.2) являются вторичными продуктами повреждений в клетке. При переводе в инадаптивные условия основания Шиффа

реагируют значительно сильнее. Непрерывное накопление оснований Шиффа дестабилизирует мембраны и деструктивно влияют на клетки.

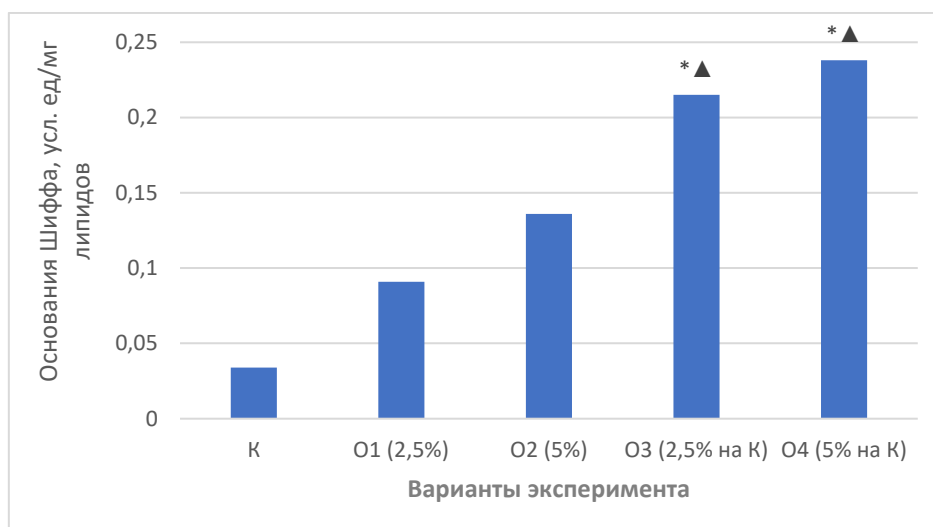


Рис.2 Содержание оснований Шиффа у мух нефтеустойчивых линий и мух, нефтеустойчивых линий в условиях чистой питательной среды

В клетках в ответ на возникающие повреждения включаются механизмы системы антиоксидантной защиты, нейтрализующие возникшие в клетке перекиси. Эти ферменты катализируют дегидрогенизацию (окисление) различных веществ в присутствии перекиси водорода, которая действует как акцептор водорода и превращается в воду в ходе данной химической

реакции. Peroxidaza – антиоксидантный фермент, но несмотря на высокий уровень, ферментов недостаточно для нейтрализации повреждений (рис.3), что свидетельствует о значимых биохимических перестройках в клетках нефтеустойчивых линий мух при переводе в инадаптивные условия.

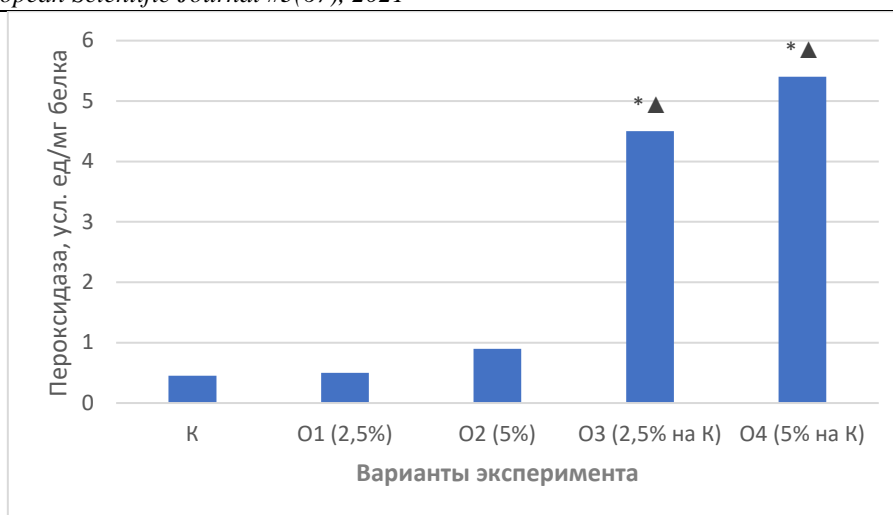


Рис.3 Содержание пероксидазы у мух, нефтеустойчивых линий и мух, нефтеустойчивых линий в условиях чистой питательной среды

Каротиноиды защищают клетки от повреждений и укрепляют иммунную систему. Предположительно, при переводе в чистую питательную среду адаптивные механизмы увеличивают содержание каротиноидов, чтобы

восстановить организм. Содержание каротиноидов в мухах дрозофилах увеличивается параллельно увеличению концентрации нефти в среде, на которой они содержались (рис.4).

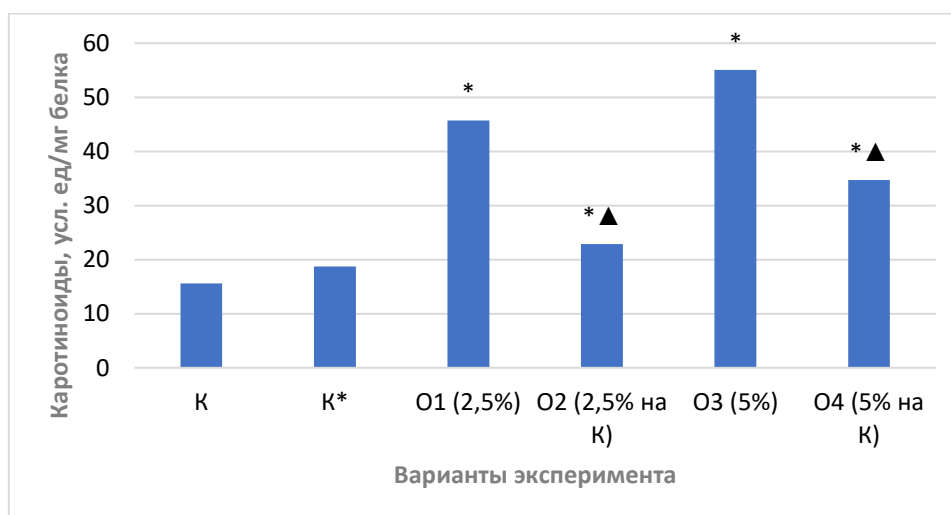


Рис.4 Содержание каротиноидов у мух нефтеустойчивых линий и мух, нефтеустойчивых линий в условиях чистой питательной среды

Таким образом, в связи с длительным нахождением дрозофил в условиях нефтезагрязнения, в клетках не проявляются нарушения. ПОЛ и антиоксидантные системы работают на уровне контроля. Высокая активность каталазы и каротиноидов свидетельствуют о том, что идут процессы ликвидации нарушений – это помогает им выживать. Перестройка биохимических процессов и отсутствие нефти вызывает дисбаланс в клетках, который, вероятно, происходил и при переводе мух на нефтезагрязненную среду несколько сотен поколений назад.

Выводы

Проведённые исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Содержание продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов и оснований Шиффа у нефтеустойчивых линий высоки в условия чистой питательной среды, однако больший вклад в адаптацию и выживание дрозофил вносят каротиноиды, которые в условиях нефтезагрязнения сохраняются на высоком уровне.

2. Отсутствует повреждаемость клеток у адаптированных к нефтезагрязнению мух, но при переводе в инадаптивные условия она резко повышается, пероксидаза активируется, но её недостаточно для нейтрализации последствий.

Список литературы

Артемьева Т. И., Жеребцов А. К., Борисович Т. М. Восстановление нефтезагрязненных почвенных экосистем, 1988, 197 с.

Болдырев А. А. Проблемы анализа эндогенных продуктов. Итоги науки и техники, 1986, Т. 18, 134 – 135 с.

Бурковский И. В. Структурно-функциональная организация и устойчивость морских донных сообществ. М: МГУ, 1992, 170 с.

Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, 1972 – 252 с.

Гапочка Л. Д. Об адаптации водорослей. М.: МГУ, 1981, 80 с.

Ермаков А. И. и др. Методы биохимического исследования растений. Л: Агропромиздат, 1987, Т. 143, 41 – 43 с.

Карнаухов В. В. Биологические функции каротиноидов. М: Наука, 1988, 240 с.

Курашвили Л. В., Косой Г. А., Захарова И. Р. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях. Методическое пособие. Пенза: Инст-т усовершен. врачей. МЗРФ, 2003, 32 с.

Петухова Г. А. Механизмы устойчивости организмов к нефтяному загрязнению среды, 2008, 172 с.

Шведова А. А., Полянский Н. Б. Методы определения конечных продуктов перекисного окисления липидов в тканях – флуоресцирующих шиффовых оснований. Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*: сб. науч. статей. Под ред. Бурлаковой Е. Б. М: Наука, 1992, с. 72 – 73

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Бежан Полина Анатольевна

Студент 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Ладатко Дарья Сергеевна

Студентка 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Кафаров Вагиз Тельминович

Студентка 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Алексеев Константин Викторович

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТЕХНОЛОГИИ ШАМПУНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ

Bejan Polina Anatolyevna

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Ladatko Darya Sergeevna

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Kafarov Vagiz Telminovich

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Alekseev K.V.

Branch of the Medical University "Reaviz"

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.67.3

Аннотация. Заболевания кожи волосистой части головы представляют важную медико-социальную проблему, связанную с широкой их распространенностью и значительным влиянием на качество жизни человека. Они составляют до 4 % от общего количества кожных заболеваний.

Терапия заболеваний волосистой части головы определяется видом заболевания. Ряд заболеваний предусматривает применение местных лекарственных препаратов. Одной из лекарственных форм, предназначенных для местного применения, являются шампуни лекарственные.

Настоящая статья посвящена рассмотрению функциональной характеристики вспомогательных веществ в технологии шампуней лекарственных.

Abstract. Diseases of the skin of the scalp are an important medical and social problem associated with their wide prevalence and significant impact on the quality of human life. They account for up to 4 % of the total number of skin diseases.

Therapy of diseases of the scalp is determined by the type of disease. A number of diseases involve the use of local drugs. One of the dosage forms intended for topical use are medicinal shampoos.

Ключевые слова: лекарственный шампунь, волосы, заболевания волос, классификация лекарственных шампуней

Keywords: medicinal shampoo, hair, hair diseases, classification of medicinal shampoos

В отдельную лекарственную форму шампуни лекарственные были выделены относительно недавно. В Государственную Фармакопею XIV (ГФ XIV) Общая фармакопейная статья (ОФС).1.4.1.0041.18 введена в действие только 1 декабря 2018 года.

Шампуни лекарственные - это жидкая или мягкая, легко вспениваемая лекарственная форма, содержащая фармацевтическую субстанцию и

вспомогательные вещества, в том числе поверхностно-активные, предназначенная для наружного применения путем нанесения на волосы и кожу головы и последующего смывания водой.

Шампуни могут представлять собой растворы, суспензии, эмульсии, а также являться комбинированными дисперсными системами.

Шампуни представляют собой один из наиболее крупнотоннажных продуктов

фармацевтической промышленности и рынок их постоянно растет.

Особое значение в медицинской практике занимает разработка лекарственных шампуней, которые эффективно решают некоторые проблемы волосистой части головы.

В связи с этим целью настоящей статьи является рассмотрение лекарственной формы шампуней лекарственных и применение шампуней лекарственных в качестве лекарственного препарата в медицинской практике.

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) присутствуют обозначения лекарственных форм: «шампунь» и «шампунь лекарственный»

Качество каждого вида шампуней регламентируется нормативной документацией, приведенной на рис. 1 [1-4].

Для шампуней лекарственных важным нормируемым показателем является содержание фармакологически активной субстанции, которое обычно выражают либо в %, либо в мг/мл.

В состав шампуней лекарственных входят фармакологически активные субстанции и вспомогательные вещества, в том числе поверхностно-активные, оказывающие терапевтическое действие: лекарственные и лечебные (косметические). Функциональная характеристика вспомогательных веществ в рецептуре шампуней лекарственных представлена на рис. 1.

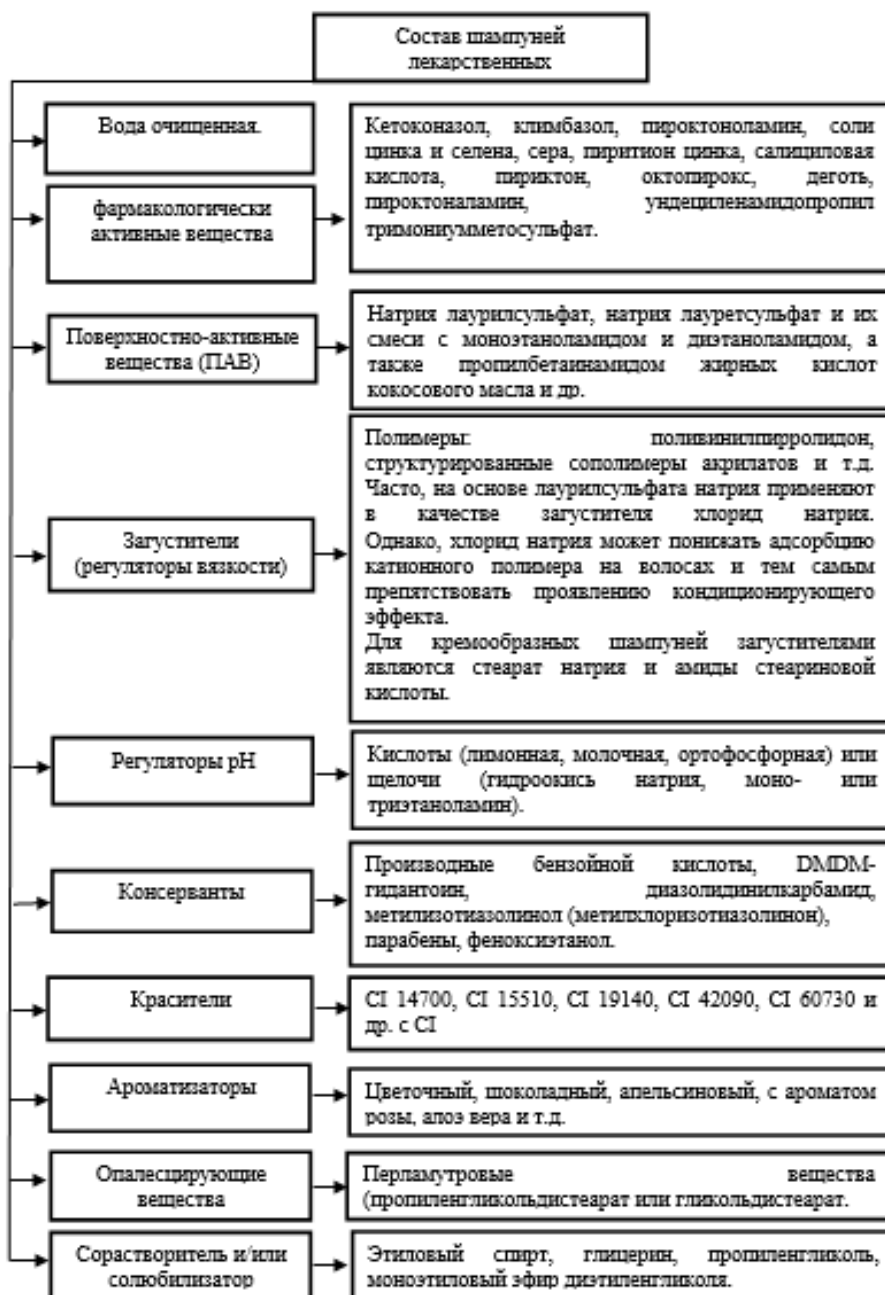


Рис. 1. Функциональная характеристика вспомогательных веществ в рецептуре шампуней лекарственных

В Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) представлено 9 препаратов шампуней. Практически все шампуни, зарегистрированные в ГРЛС и большинство лечебных шампуней, присутствующих в ассортименте аптек и пользующихся наибольшей популярностью населения, это средства от перхоти.

Наиболее управляемым фактором в патогенезе перхоти является численность грибка *Malassezia*, в связи с этим наиболее часто применяются средства, обладающие способностью регулировать его количество.

В качестве фармакологически активных субстанций, применяемых в лечебных шампунях от перхоти, используются субстанции, относящиеся к разным классам химических соединений. Многие фармакологически активные субстанции обладают цитостатическим, себостатическим и отшелушивающим действием. Все эти субстанции действуют на основные механизмы образования перхоти. Для достижения стойкого результата производители используют комбинацию нескольких компонентов.

Фармакологический эффект достигается присутствием в шампуне извлечений из лекарственного растительного сырья и синтетических фармацевтических субстанции (пиритион цинка, кетоконазол, салициловая кислота и др.) [7].

Известен способ лечения демодекоза, заключающийся в использовании шампуня лекарственного, который в качестве лекарственных средств содержит деготь березовый и экстракты лекарственного растительного сырья: череды, ромашки, пижмы и вербены [8].

Шампуни лекарственные представлены препаратами как импортного, так и отечественного производства в различных фасовках и дозировках. В 67% шампуней лекарственных основной фармакологически активной субстанцией является кетоконазол.

На российском фармацевтическом рынке присутствуют также шампуни от перхоти различных производителей, не зарегистрированные в ГРЛС, в состав которых входят активные фармацевтические субстанции (табл. 1) [6].

Таблица 1

Композиционный состав шампуней от перхоти

Название шампуня	Фармацевти-ческая субстанция	Возможность использования		Тип волос		Номинальный объем, мл
		Детям	Беременным	Сухие	Жирные	
Vichy	Кетоконазол	От 12 лет	–	+	+	200
Сульсена	Сульфид селена	+	–	–	+	150
Кетоконазол	Кетоконазол	+	+	–	+	150
Низорал	Кетоконазол	–	По консультации врача	–	+	60
Алерана	Пироктон Оламин	+	+	+	+	250
Лошадиная сила	Кетоконазол	+	+	–	+	250

Примечания: «+» возможно использовать; «–» запрещено использовать

Согласно ГФ XIV ОФС.1.4.1.0041.18 технология производства шампуней заключается в растворении фармацевтической субстанции в воде очищенной с добавлением поверхностно-активных веществ, загустителей, стабилизаторов, ароматизаторов, красителей и др. Если фармацевтическая субстанция не растворяется в воде очищенной, то его вводят в состав лекарственного препарата в виде суспензии или эмульсии.

В процессе производства шампуней суспензионного, а также комбинированного типа, должен быть обеспечен необходимый размер частиц дисперсной фазы.

При выборе конкретной схемы водоподготовки на фармацевтическом предприятии необходимо учитывать результаты анализа исходной воды и имеющееся в наличии оборудование.

Смешивание отдельных ингредиентов шампуней происходит в зависимости от их физико-химических свойств. Основным технологическим

оборудованием являются приемные и промежуточные емкости; реактор с мешалкой, насосы. Для упаковки готовой продукции необходима дозировочная машина для разлива шампуня и автомат для наклеивания этикеток.

Качество шампуней лекарственных во многом определяется стадией смешивания ингредиентов в реакторе.

Выводы

В Государственном реестре лекарственных средств представлены 9 препаратов шампуней лекарственных. В 67% шампуней лекарственных основной фармакологически активной субстанцией является кетоконазол, который применяется для лечения перхоти.

Установлена функциональная характеристика вспомогательных веществ в рецептуре шампуней лекарственных. В состав шампуней входят вода очищенная, синтетические поверхностно-активные вещества, загустители, регуляторы pH, консерванты, красители, ароматизаторы, опалесцирующие вещества, соразработители и/или солубилизаторы.

В качестве фармакологической активной субстанции в лечебных шампунях от перхоти используют кетоконазол, климбазол, пироктоноламин, соли цинка и селена, сера, пиритион цинка, салициловая кислота, пириктон, октопирокс, деготь, пироктоналамин, ундециленамидопропил тримониумметосульфат.

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. Т. 2. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1449 с.
2. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции».- Утвержден решением Комиссии Таможенного союза 23 сентября 2011 № 799
3. ГОСТ 32117-2013 «Продукция парфюмерно-косметическая. Информация для потребителя. Общие требования». – введ. 01.01.2014. – М.: Стандартинформ, 2014. - 11 с.
4. ГОСТ 13696- 2012 Продукция косметическая гигиеническая моющая. Общие

технические условия (с Поправкой). – введ. 01.07.2013. – М.: Стандартинформ, 2012. – 6 с.

5. Гордеева, В.В. Технология лечебно-косметических средств: учебное пособие /В. В. Гордеева, И. А. Мурашкина, И. Б. Васильев; ГОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. – Иркутск, ООО РПФ Весь Иркутск, 2013. - 64 с.

6. Храмова, Т.Г. Себорейный дерматит волосистой части головы: от диагностики к лечению: учебное пособие /Т.Г. Храмова. – Иркутск: ИГМУ, 2016. – 46 с.

7 Основы косметической химии: базовые положения и современные ингредиенты / Т.В. Пучкова [и др.]; под общ. ред. Т.В. Пучковой. – М.: Школа косметических химиков, 2011. – 399 с.

8. Белоусова, Т.А. Себорейный дерматит волосистой части головы: современные представления об этиологии, патогенезе и терапии / Белоусова Т.А., Горячкина М.А., Шранова Д.Г. //Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 132-138.

Lysenko Vladyslav

MD, Postgraduate student of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radial diagnostic and Radial therapy, Faculty of Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-7502-0127>

Syvolap Vitaliy

MD, PhD, DSci, Professor, Head of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, radial diagnostic and radial therapy, Faculty of Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-9865-4325>

CARDIAC REMODELING AND URINARY NAG LEVELS IN PATIENTS WITH CHF OF ISCHEMIC ORIGIN.

Abstract. The relationship between cardiac remodeling in patients with CHF with glomerular-tubular changes in the kidneys is still insufficiently studied, and the question of the relationship of urinary NAG with parameters of cardiac remodeling remains open. **The Aim:** To investigate the relationship between the biomarker of tubulo-interstitium NAG in urine with parameters of cardiac remodeling in patients with CHF of ischemic origin.

Materials and methods. The study enrolled 50 patients with CHF of ischemic origin II-IV FC. Patients were divided into 2 groups depending on the concentration of NAG. In the first group (n=29) the NAG concentration was greater than 37.7 ng/ml, in the second (n=21)- less than 37.7 ng/ml. Patients with CHF of ischemic origin without and with tubulo-interstitial injury (according to the concentration of NAG in urine) probably didn't differ in age (p=0,201), height (p=0,246), weight (p=0,690), body surface area (p=0.071). All patients underwent Doppler echocardiography on a device "Esaote MyLab Eight" (Italy) and enzyme-linked immunosorbent assay for urinary NAG (SEA 069 Hu, Cloud-Clone Corp., USA), sensitivity <0.54 ng/ml.

Results. The mean urine concentration of NAG in the first group was 48 (46; 88) ng/ml, in the second group - 22 (16; 29) ng/ml. Groups of the CHF patients with elevated and normal levels of urinary NAG didn't differ statistically in creatinine (0.110±0.023 mmol/l vs. 0.110±0.018 mmol/l (p=0.883)); glomerular filtration rate by CKD-EPI (p=0.791), MDRD (p=0.976), and Cockcroft-Gault (p=0.054), linear and volumetric parameters of the left and right ventricles, left atrium, wall thickness, and myocardial mass index, types of LV geometry, parameters of systolic and diastolic LV function. The vast majority of patients in both groups had eccentric hypertrophy (69% vs. 62%; p=0.608) and diastolic dysfunction by type of relaxation disorder (45% vs. 57%; p=0.406).

Conclusion. There are no significant changes in the structure and function of the heart in patients with CHF of ischemic origin associated with changes in the concentration of urinary NAG. Urinary NAG didn't show associative pathogenetic links with cardiac remodeling in patients with CHF of ischemic origin.

Key words: Cardiac remodeling, Chronic Heart Failure, urinary NAG, Cardiorenal syndrome, diastolic dysfunction.

Introduction. Cardiorenal syndromes (CRS) describe concomitant bidirectional heart and kidney dysfunction in which one organ initiates, prolongs perpetuates, and / or accelerates the deterioration of another. Classification, diagnosis and treatment of CRS with heart failure remains the focus of modern research [18].

Chronic heart failure (CHF) has been shown to lead to chronic kidney disease (CKD). Usually CHF and CKD coexist, and it is difficult to determine which of the two disease processes is primary. Damage to the renal tubules is observed in patients with CHF due to tubulo-interstitial injury by renal tissue hypoperfusion or due to a damaged glomerular filtration barrier [3].

The Digitalis Investigation Group trial found subclinical CKD in 45% of patients with CHF, which was associated with a higher level of hospitalization and mortality[7]. Renal dysfunction (RD) in heart failure causes adverse effects and often restricts aggressive diuretic therapy. The applying of cardiorenal biomarkers is useful not only in prognosis but also in optimizing treatment tactics, depending on the types of CRS and the phenotype of CHF [4].

Modern cardiorenal biomarkers provide valuable information on early signs of heart and kidney damage, recovery, and long-term consequences. Determination of creatinine changes falls to meet the criteria for early diagnosis of acute kidney injury (AKI) due to a significant time lag of 24 to 48 hours, and dependence on muscle mass and age of patients[5], which makes it impossible to carry out timely corrective therapeutic measures. [13].

N-acetyl- β -D-glucosamidase (NAG) - is a lysosomal enzyme with a molecular weight of 130-140 kDa, derived from proximal tubular cells, is not filtered through the glomeruli and indicates damage to the proximal tubules of the kidneys when detected in urine. Urine NAG is considered a relatively simple, inexpensive, rapid, and noninvasive reliable marker for detecting and monitoring renal tubular damage / function in a variety of settings. Urine NAG is evaluated in patients with acute kidney impairment, used to predict deterioration in renal function and mortality in patients with CHF. Cardiorenal biomarkers, especially NAG, are associated with higher mortality in patients with CHF, even with preserved glomerular filtration rate (GFR)[6]. However, the diagnostic potential of NAG to identify a particular phenotype of cardiorenal syndrome is limited because NAG levels also increase in diabetes mellitus and hypertension[14].

As a result, the issue of an involvement of tubulo-interstitial injury marker NAG in urine in the processes of cardiac remodeling in patients with chronic heart failure remains open.

The aim: To investigate the relationship of the biomarker of tubulo-interstitial injury NAG in urine with parameters of heart remodeling in patients with CHF of ischemic origin.

Materials and methods: The study was performed on the clinical basis of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation

Diagnosics and Radiation Therapy ZSMU in the cardiology department of the City Hospital №6, Zaporizhzhya, in accordance with the standards of good clinical practice and principles of good clinical practice. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Zaporizhia State Medical University. After signing the informed consent, 50 patients with CHF of ischemic genesis II-IV FC were enrolled into the study. The diagnosis of CHF of ischemic origin was established in accordance with the Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2017) of the Association of Cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Association of Heart Failure Specialists [16]. Doppler echocardiographic examination was performed on the device "Esaote MyLab Eight" (Italy) according to the standard method with the definition of baseline parameters [17]. Patients were divided into 2 groups depending on the concentration of NAG. For the level of NAG in urine, the cut-off point was > 37.7 ng/ml (area under the ROC curve 0.649; 95% CI 0.501-0.779; $p = 0.133$), sensitivity 63.6%, specificity 69.2%. In the first group ($n = 29$) the concentration of NAG was greater than 37.7 ng/ml, in the second ($n = 21$) - less than 37.7 ng/ml. The average concentration of NAG in urine in the first group was 48 (46; 88) ng/ml, in the second group - 22 (16; 29) ng/ml. Patients with CHF of ischemic origin with urine NAG greater or less than 37.7 ng / ml didn't differ significantly in age ($p = 0.201$), height ($p = 0.246$), weight ($p = 0.690$), body surface area ($p = 0.071$). The level of NAG in urine (ng/ml) was analyzed using an ELISA kit (enzyme-linked immunosorbent assay) (SEA 069 Hu, Cloud-Clone Corp., USA) following the manufacturer's instructions based on Diagnostic Center "Medlife-Bio" (Director - Ostashinskaya O.S.). The sensitivity was < 0.54 ng/ml. The measurement range of the kit was 1.56 - 100 ng/ml with a variation of the internal analysis coefficient $< 10\%$.

Statistical processing of the material was performed using the software package Statistica 13.0 (StatSoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J. The normality of the distribution of quantitative traits was analyzed using the Shapiro – Wilk test. The parameters that had a normal distribution are given as the arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$). For indicators that had a distribution that differed from normal, descriptive statistics are given as the median and lower and upper quartiles - Me (Q_{25} ; Q_{75}). Quantitative indicators in the groups were compared using Student's criteria (for the normal distribution of traits), Mann-Whitney (for the distribution of traits other than normal). The critical value of NAG was established by ROC analysis depending on the cumulative endpoint (death, ACS, stroke, gradient HF). The difference at $p < 0.05$ was considered statistically significant. All tests were bilateral.

Results: We didn't find a significant difference between linear and volumetric parameters of the left and right ventricles, left atrium in groups of patients with CHF with and without injury of the tubulo-

interstitium depending on the concentration of NAG. The groups of patients with CHF with elevated and normal levels of NAG in urine didn't differ statistically in terms of wall thickness and left ventricular

myocardial mass index. There were also no differences in the proportion of types of LV geometry (table 1). The vast majority of patients in both groups had eccentric hypertrophy (69% vs. 62%, (p = 0.0.608)).

Table. 1.

Types of LV geometry in patients with CHF with normal and elevated levels of NAG in urine

Types of LV geometry	Group of patients with CHF with a normal level of NAG in the urine, n=21	Group of patients with CHF with an elevated level of NAG in the urine, n=29	P
Normal geometry	10 % (3)	10 % (2)	1.0
Eccentric hypertrophy	69 % (20)	62 % (13)	0,608
Concentric hypertrophy	14 % (4)	24 % (5)	0,370
Eccentric remodeling	7 % (2)	5 % (1)	0,773
Concentric remodeling	0 % (0)	0 % (0)	1,0

Parameters of systolic function of the left ventricle (LV EF 50.71 ± 17.10% vs. 55.55 ± 17.73%, (p = 0.263); dP/dt 893.50 ± 505.40 mm Hg vs. 752,90 ± 280.49 mm Hg (p = 0.281); S 7.64 ± 3.00 cm/s vs. 5.50 ± 1.29 cm/s, (p = 0.203); S lat 8.75 ± 1.71 cm/s vs. 5.00 ± 1.30 cm/s, (p = 0.467); TEI LV 0.49 ± 0.19 ppm vs. 0.63 ± 0.28 ppm, (p = 0.432) in patients with CHF of ischemic origin with tubulo-interstitial injury (according to NAG in urine) didn't differ significantly from similar parameters in patients with CHF of ischemic origin without tubulo-interstitial injury. Groups of patients with CHF with elevated and normal levels of NAG in urine didn't have a statistically significant difference in LV diastolic function

(E/e' medial 13.86 ± 7.02 vs. 11.46 ± 6.13 (p = 0.829); E/e' lat 8.37 ± 5.17 vs. 7.36 ± 2.27, (p= 0.992); mean E/e' 10.13 ± 6.59 vs. 8.65 ± 3.24, (p = 0.753); e' medial 6.66 ± 2.59 cm/s vs. 5.81 ± 2.02 cm/s, (p = 0.149); e' lateral 9.71 ± 3.48 cm/s vs. 8.10 ± 2.00 cm/s (p = 0.130)). The vast majority of the CHF patients with regardless of the level of urinary NAG had diastolic dysfunction by type of relaxation disorder (45 % vs. 57 % (p=0,406)), with a slight predominance of the proportion of "pseudonormal" diastolic filling of the left ventricle (38 % vs. 19 % (p=0,154)), in the CHF patients with elevated levels of NAG in the urine. (Table 2)

Table. 2.

Types of disorders of diastolic filling of the left ventricle in patients with CHF with normal and elevated levels of NAG in the urine.

Types of diastolic dysfunction of LV	Group of patients with CHF with a normal level of NAG in the urine, n=21	Group of patients with CHF with an elevated level of NAG in the urine, n=29	P
None	0 % (0)	0 % (0)	1,0
Type of relaxation disorder	45 % (13)	57 % (12)	0,406
"Pseudonormal" type	38 % (11)	19 % (4)	0,154
Restrictive type	17 % (5)	24 % (5)	0,544

Groups of CHF patients with elevated and normal levels of NAG in urine also didn't differ statistically in creatinine concentration (0.110± 0.023 mmol/l vs. 0.110 ± 0.018 mmol/l, (p = 0.883)); glomerular filtration rate by CKD-EPI (p = 0.791), MDRD (p = 0.976), and Cockcroft-Gault (p = 0.054).

Therefore, our research didn't identify significant changes in the structure and function of the heart in patients with CHF of ischemic origin associated with changes in the concentration of NAG in the urine. Like KIM-1, urinary NAG didn't show associative pathogenetic links with cardiac remodeling in patients with CHF of ischemic origin.

Discussion: Markers of urinary tubulointerstitial injury, such as kidney injury molecule 1 (KIM-1),

neutrophilic gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and NAG, are new urinary biomarkers that were initially identified and evaluated in patients with acute kidney injury (AKI). The Funabashi S. (2020) research found that the level of NAG in the urine during hospitalization can identify patients at high risk of further adverse events. These findings highlight the diagnostic role of NAG in urine in determining the long-term prognosis of patients with acute HF [6].

The GALLANT study showed that urinary NAG levels were significantly related to prognosis in CHF, whereas NGAL showed prognostic value along with natriuretic peptides in acute HF [12].

Also, the GISSI-HF study showed that the determination of NAG in urine can be useful in the

early diagnosis of tubulo-interstitial injury in patients with CHF with mild renal dysfunction(RD), which in such category of patients has an unfavorable prognostic value. Patients with RD and high NAG levels were twice as likely to die within 1.2 years compared with patients with low NAG and normal renal function [5].

Previous investigations of urinary NAG have focused on the diagnostic and prognostic potential of this marker in patients with acute kidney impairment. Urine NAG as a prognostic marker in people with chronic diseases has also been studied in patients with heart failure and diabetes. In two clinical trials in patients with CHF and normal renal function, urinary NAG was associated with left ventricular dysfunction and predicted all-cause mortality and rehospitalization in congestive heart failure [15].

According to Jungbauer C. G. (2016), increased NAG excretion was associated with CKD progression in patients with heart failure. The marker of tubulo-interstitial injury - NAG in urine was significantly increased in patients with symptoms of heart failure with NYHA above 2 functional class (FC) (against the control group $P = 0.001$, against NYHA ≤ 2 FC, $P = 0.05$). Patients with significantly decreased LV function (EF $< 40\%$) had higher NAG concentrations compared with patients with mild left ventricular dysfunction (LVD; EF $\geq 40\%$, $P, 0.05$)[8].

In the research [4], the authors concluded that in patients with CHF, NAG levels were significantly higher compared to healthy controls. In addition, patients with more significant LV dysfunction (EF $< 40\%$) have higher NAG levels compared with preserved LV EF. Although the increase in NAG levels is more pronounced in patients with HF and concomitant RD, defined as a decrease in GFR < 60 ml / min / 1.73 m², this marker was also increased in patients with HF without renal dysfunction.

In research Damman K. et al. (2013) [5] in 90 patients with heart failure, the level of NAG in the urine correlated with an increase in the level of NT-proBNP, an increase in the number of hospitalizations due to the progression of HF decompensation.

There is an evidence that urinary NAG is associated not only with nephropathy but also with vascular complications in type 2 diabetes, including retinopathy and macrovascular disease. In the investigation of Kim S. R. (2017), the level of NAG correlated with an increase in the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries, which proves the importance of this marker in the diagnosis of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [10].

A research by Allgaier R. (2020) showed the presence of a direct correlation between NAG and NT-proBNP concentration, and the functional class of CHF. The NAG marker has also been shown to be an independent predictor of ventricular arrhythmias, including heart failure [1].

In Diabetes Control and Complications Trial [9] the baseline of urinary NAG levels independently predicted macro- and microalbuminuria, identifying subjects with type 1 diabetes with a risk of developing nephropathy.

We didn't confirm the association of NAG in urine with cardiac remodeling, and although it is a recognized marker of acute renal tubulo-interstitial injury, it hasn't been shown to be clinically relevant in patients with CHF of ischemic origin in terms of structure and heart function.

In our exploration, no probable structural and geometric changes in the heart in patients with CHF of ischemic origin associated with changes in the concentration of NAG in the urine were found. The vast majority of patients in both groups had eccentric LV hypertrophy. Groups of patients with CHF with elevated and normal levels of NAG in urine didn't have a statistically significant difference in diastolic function, and the vast majority of patients with CHF with regardless of the level of NAG in urine had diastolic dysfunction by type of relaxation disorder, with a slight predominance of the proportion of "pseudonormal" diastolic filling of the left ventricle in patients with CHF with elevated levels of NAG in the urine.

The Bio-SHiFT trial demonstrated the role of NAG and KIM-1 as markers for determining the degree of renal tubular injury. In patients who reached the cumulative endpoint, NAG on average showed higher baseline levels, which increased even more as the endpoint approached. In patients who didn't reach the endpoints, NAG levels were lower and decreased during follow-up. NAG has also been shown to be a marker of tubular dysfunction that demonstrates early onset, while KIM-1 may serve as a quantitative marker of tubulo-interstitial injury, proving its greater prognostic value in CHF [3].

According to B. Beker (2018), the increase in NAG in urine in critically ill patients is a predictor of both AKI (AUC = 0.62) and mortality (AUC = 0.66). It was proved that patients with prerenal AKI had higher concentrations of NAG in the urine than patients with other types of AKI [2].

In the investigation by Lobato G.R. (2017) failed to demonstrate an association between urinary NAG levels and CKD progression or the development of adverse renal events. According to the authors, NAG doesn't work as well as KIM-1 or NGAL as a marker of progressive chronic kidney disease, but has proven to be an indicator of acute kidney injury after cardiac surgery [11].

In our exploration, the parameters of left ventricular systolic function in patients with CHF of ischemic origin with tubulo-interstitial injury (according to KIM-1 in urine) didn't differ significantly from similar parameters in patients with CHF of ischemic genesis without tubulo-interstitial injury.

Therefore, our research didn't identify significant changes in the structure and function of the heart in patients with CHF of ischemic origin associated with changes in the concentration of NAG in the urine. Like KIM-1, urinary NAG didn't show associative pathogenetic links with cardiac remodeling in patients with CHF of ischemic origin.

Conclusion: There are no significant changes in the structure and function of the heart in the CHF

patients of ischemic origin associated with changes in the concentration of NAG in the urine.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

REFERENCES:

1. Allgaier R, Strack C, Wallner S, et al. N-acetyl- β -D-glucosaminidase: A potential cardiorenal biomarker with a relevant impact on ICD shock therapies and mortality. *Nephrology (Carlton)*. 2020;25(12):888-896. doi:10.1111/nep.13776
2. Beker B.M., Corleto M.G., Fieiras C. et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns. *Int Urol Nephrol*. 2018;50:705–713. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>
3. Brankovic M, Akkerhuis K.M., Hoorn E.J., et al. Renal tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure: Clinical determinants and relation to prognosis (Bio-SHiFT study). *Clin Cardiol*. 2020;43(6):630-638. doi:10.1002/clc.23359
4. Brisco M.A., Testani J.M. Novel renal biomarkers to assess cardiorenal syndrome. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(4):485-499. doi:10.1007/s11897-014-0226-4
5. Damman K, Masson S, Hillege H.L., et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(5):417-424. doi:10.1016/j.jchf.2013.05.007
6. Funabashi S, Omote K, Nagai T, et al. Elevated admission urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase level is associated with worse long-term clinical outcomes in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(5):429-436. doi:10.1177/2048872620901986
7. Gnanaraj J, Radhakrishnan J. Cardio-renal syndrome. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-2123. Published 2016 Aug 31. doi:10.12688/f1000research.8004.1
8. Jungbauer C.G., Uecer E, Stadler S, et al. N-acetyl- β -D-glucosaminidase and kidney injury molecule-1: New predictors for long-term progression of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(6):490-498. doi:10.1111/nep.12632
9. Kern E.F., Erhard P, Sun W, et al. Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Am J Kidney Dis*. 2010;55(5):824-834. doi:10.1053/j.ajkd.2009.11.009
10. Kim S.R, Lee Y.H, Lee S.G, et al. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase may be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):16. doi:10.1186/s12933-017-0497-7
11. Lobato G.R, Lobato M.R, Thomé F.S, Veronese F.V. Performance of urinary kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase to predict chronic kidney disease progression and adverse outcomes. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(5):e6106. doi:10.1590/1414-431X20176106
12. Maisel A.S, Mueller C, Fitzgerald R, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(8):846-851. doi:10.1093/eurjhf/hfr087
13. Rangaswami J, Bhalla V, Blair J.E.A., et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664
14. Senthong V, Kirsop J.L, Tang W.H. Clinical Phenotyping of Heart Failure with Biomarkers: Current and Future Perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(2):106-116. doi:10.1007/s11897-017-0321-4
15. Solbu M.D., Toft I, Løchen M.L., et al. N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase Does Not Enhance Prediction of Cardiovascular or All-Cause Mortality by Albuminuria in a Low-Risk Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(2):533-542. doi:10.1681/ASN.2014100960
16. Voronkov L. H., Amosova K. M., Bahriy A. E. et al. Rekomendatsiyi z diahnozyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti [Recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Sertseva nedostatnist'.*,2017; dodatok 1:1–66. (in Ukrainian).
17. Writing Group Members, Yancy CW, Jessup M, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [published correction appears in *Circulation*. 2016 Sep 27;134(13):e298]. *Circulation*. 2016;134(13):e282-e293. doi:10.1161/CIR.0000000000000435
18. Yogasundaram H, Chappell M.C., Braam B., et al. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure-Challenges and Opportunities. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1208-1219. doi:10.1016/j.cjca.2019.04.002

Satyr M.V.

*MD, PhD, Physician of the Nuclear Medicine Department
Heart Institute Ministry of Health of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

Noverko I.V.

*MD, Head of the Nuclear Medicine Department
Heart Institute Ministry of Health of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

Maruniak S.R.

*Senior Researcher of the Department of Cardiac Radiology
Heart Institute Ministry of Health of Ukraine,
Kyiv, Ukraine*

ESG-GATED SPECT WITH USAGE OF STRESS-REST PROTOCOL AS A NON-INVASIVE METHOD FOR SELECTION OF TREATMENT STRATEGY IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

Introduction. Myocardial perfusion imaging (MPI), namely, a single-photon emission computed tomography with ECG synchronization (ESG-gated SPECT), is currently the best confirmed non-invasive test for evaluating myocardial perfusion. The aim of the study was to determine the features of localization, extent, severity and reversibility of reduced left ventricular myocardial perfusion in patients with stable coronary artery disease (CAD) by performing ESG-gated SPECT under the stress-rest protocol.

Materials and methods. The study conducted a retrospective analysis of the results of examination of 38 patients (30 men, 8 women) aged 50 to 64 with stable CAD. Stress and rest ESG-gated SPECT (20 patients) and SPECT/CT (18 patients) using ^{99m}Tc-MIBI were performed. A one-day stress-rest protocol was used on all of patients.

Results. Areas of reduced radiopharmaceutical fixation were detected in 33 patients (86.8%), while in phase I (stress) they were detected in 33 patients, and in 28 patients (34.2%) in phase II (rest). In 14 (36.8%) patients, summed stress score (SSS) exceeded 8, which indicated a high probability of CAD, a moderate risk of myocardial infarction (MI) and cardiac death. In 15 (39.5%) patients, SSS was 5-8, indicating a high probability of CAD, a moderate risk of MI, and a low risk of a sudden cardiac death. In the remaining 9 (23.7%) patients, the probability of CAD and MI was considered low (SSS was less than 5 points)

Conclusions. MPI in patients with suspected CAD and with stable angina is a safe and effective tool for early detection of the left ventricular myocardial perfusion disorder at the microcirculatory level.

Key words: myocardial perfusion imaging, coronary artery disease, stable CAD

Introduction. Coronary artery disease (CAD) plays a leading role among the main causes of death worldwide. Overall mortality due to cardiovascular diseases increased by 41% from 1990 to 2013 as a result of population aging (55%) and growth (25%), despite a decline in age-specific mortality in most regions [1]. This situation dictates the need for early detection of CAD for a better choice of therapeutic tactics. Modern protocols for diagnosis and treatment of CAD recommend to adhere to the medical interventions risk assessment, taking into account the risk-benefit ratio of specific diagnostic and therapeutic measures and their effect on the final result of treatment [2]. Guidelines assisting health professionals in selecting the best management strategies for an individual patient with a given condition, taking into account the impact on outcome, as well as the risk-benefit ratio of particular diagnostic or therapeutic means [3].

On the other hand, there is a need for a convincing evidence base of the effectiveness of existing and new technologies to justify their application [4].

In the joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology strictly

recommend to perform non-invasive tests for ischemia (either exercise treadmill, stress echocardiography, or nuclear myocardial perfusion imaging – MPI) before using invasive methods associated with high risk (invasive coronary angiography – ICA) [5].

A retrospective analysis of more than 23 thousand patients with stable CAD who underwent elective coronary angioplasty shows that less than half of them had previously performed non-invasive stress tests [6].

MPI, namely, a single-photon emission computed tomography with ECG synchronization (gated SPECT) is currently the best confirmed and widely available non-invasive test for evaluating myocardial perfusion [7]. This method is reliable not only for detecting hemodynamically significant coronary artery disease (CAD) (sensitivity and specificity exceed 85%) [8], but also for quantifying and determining the ratio of the affected and viable myocardium. The high diagnostic accuracy of the method makes it possible to realistically stratify risks, select patients for revascularization, and predict future coronary events [3, 4, 7].

The aim of the study: to determine the features of localization, extent, severity and reversibility of reduced left ventricular myocardial perfusion in patients with stable CAD by performing ESG-gated SPECT under the stress-rest protocol.

Materials and methods. The study conducted a retrospective analysis of the results of the examination of 38 patients (30 men, 8 women) aged 50 to 64, with stable CAD, which requires stratification of cardiovascular risk and choice of treatment tactics

(medical treatment or revascularization), who applied to the State Institution «Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine» from 2010 to 2016. Patient characteristics are shown in table 1.

Table 1

Characteristics of the examined patients, n=38	
Characteristics	Value
Gender	
Women / Men	8 / 30
Age, years (Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅))	55 (50; 64)
Body weight, kg (M±Sd)	96.8 ± 28.2
Stable CAD, no prior myocardial infarction or revascularization n (%)	
FC I	14 (36,8%)
FC II	21 (55,3%)
FC III	3 (7,9%)
Comorbidity	
Arterial hypertension	17 (44,7%)
Diabetes mellitus	3 (7,9%)
Chronic kidney disease	2 (5,3%)
Cerebrovascular disease	4 (10,5%)

Note: FC – functional class

Stress and rest gated SPECT (20 patients) and SPECT/CT (18 patients) using radiopharmaceutical (RPH) ^{99m}Tc-MIBI were performed. A one-day stress-rest protocol was used on all of patients.

Technical conditions: SPECT: it was used collimator low energy high resolution, 64 x 64 matrix, detectors L-position, 180-degree acquisition collection, step-and-shoot acquisition with 64 stops with 25 s/image separated by 6 degrees. CT: one-slice system, 10 mm per one slice, voltage 140 kV, amperage 2,5 mA. [9].

Acquisition conditions: Stress: intravenous injection 370 MBq ^{99m}Tc-MIBI was made at a submaximal targeted heart rate, achieved by

veloergometry, acquisition was made 15 min after injection. Rest: intravenous injection 740 MBq ^{99m}Tc-MIBI was made 2 hours later after stress, acquisition was made 45 min after injection. The effective doses per administered activity were: 6,6 μSv/MBq (stress) and 7,0 μSv/MBq (rest) [9].

Information processing – Xeleris diagnostic information collection and processing station. The resulting images were reconstructed using the Myovation and ECToolbox computer programs.

Visual analysis. the transaxial (by short axis), sagittal (by vertical long axis) and coronal (by horizontal long axis) slices images were reconstructed at stress and at rest (fig.1).

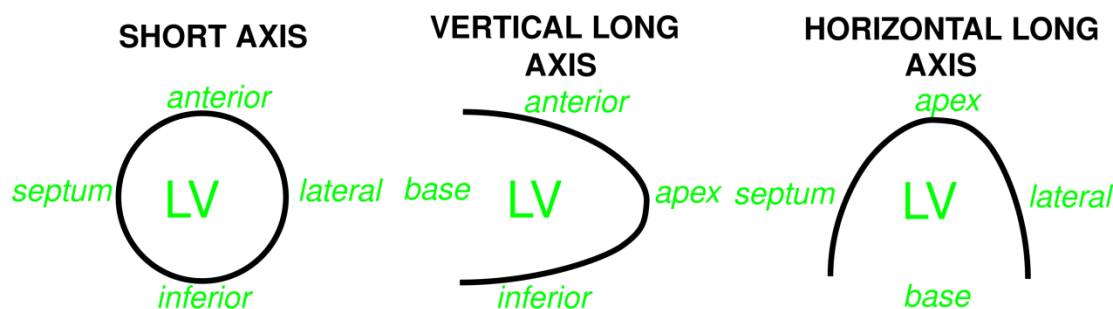


Fig. 1. Projections for visual assessment of myocardial perfusion imaging by axis.

Both of them were evaluated for the presence of hypoperfusion. The localization, intensity and abundance lesions were identified. Perfusion status was divided on: normal (without perfusion changes), mild, moderate and severe hypoperfusion.

Quantitative analysis. Visual semi-quantitative perfusion scoring was performed using a 17-segment polar map with the apex in the center and the base on the periphery, so-called “Bull’s eye”. This map was made for the rest and stress study. Both of them are

based on identical delineation and orientation of the left ventriculus (LV) [10].

The global scoring of myocardial perfusion was estimated by summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) and summed difference score (SDS). SSS is the sum of the individual scores from the 17 segments during stress. A five-point scale of perfusion defect severity (semiquantitative segmental scoring) was used: 0 = normal, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe, 4 = absent perfusion. SDS was calculated by subtracting the SRS from the SSS (SDS = SSS – SRS). This

measure described the degree of the deficit/ischemia reversibility. An SDS score of 0–1 indicates no ischemia; 2–4 points indicate mild ischemia; 5–6 points indicate moderate ischemia; 7 or more points indicate severe ischemia, i.e., significant stress perfusion deficit [10].

According to the cardiovascular risk stratification it was considered the SSS between 0 and 3

(normal/minimally abnormal result) indicates minimal risk for future hard cardiac events; when the SSS fell between 4 and 7 (slightly abnormal result), the risk was low; when the SSS was between 8 and 12, the risk was considered intermediate; and when the SSS exceeded 12 points, the risk was high [11].

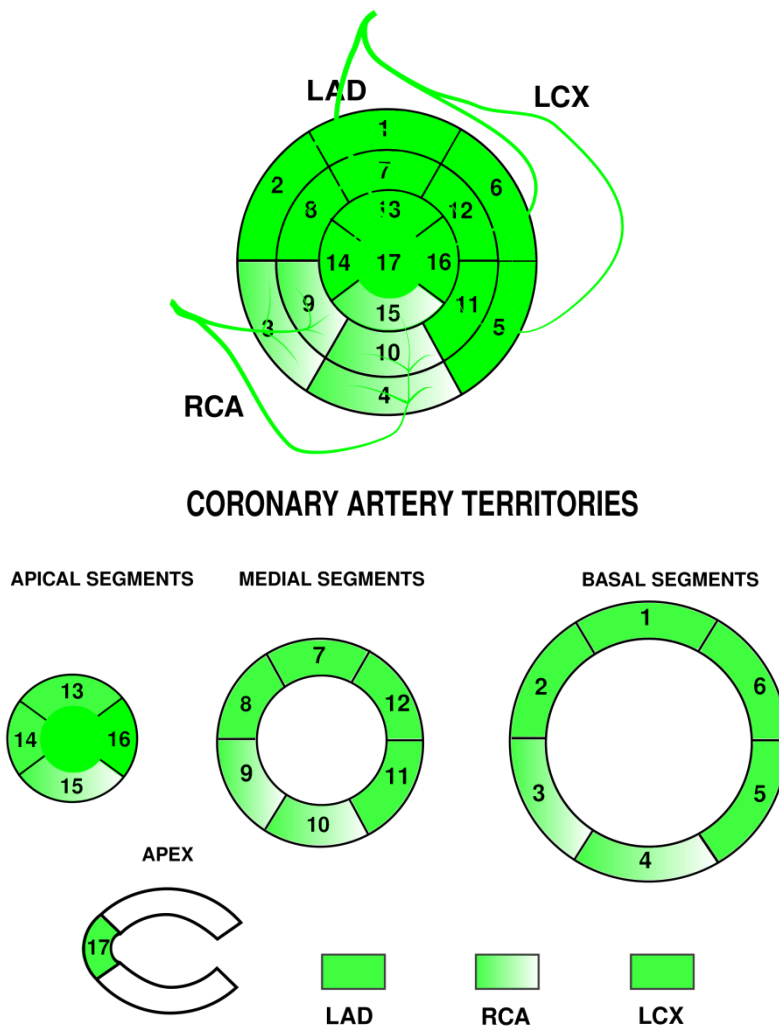


Fig. 2. Quantitative model of myocardial perfusion imaging evaluation by bull's eye model.

A - A circumferential polar plot, of the 17 myocardial segments and the recommended nomenclature for tomographic imaging of the heart: 1 – basal anterior, 2- basal anteroseptal, 3- basal inferoseptal, 4-basal inferior, 5-basal inferolateral, 6-basal anterolateral, 7-mid anterior, 8-mid anteroseptal, 9-mid inferoseptal, 10-mid inferior, 11- mid inferolateral, 12-mid anterolateral, 13-apical anterior, 14-apical septal, 15-septal inferior, 16-apical lateral, 17-apex.

B - Assignment of the 17 myocardial segments to the territories of the left anterior descending (LAD), right coronary artery (RCA), and the left circumflex coronary artery (LCX).

The obtained results were statistically assessed by Student's t-criterion. The data are presented as mean

arithmetic (M) based on the results of each investigation ± standard deviation (m). If results showed skewed distribution, they were summarized as median and comparisons were performed using the Mann-Whitney U. The differences at p<0.05 (95.5%) were considered reliable. Analysis of the obtained results was performed by means of a computer program "STATISTICA 10".

Results. Visual assessment. Areas of reduced RPH fixation were detected in 33 patients (86.8%), while in phase I (stress) they were detected in 33 patients, and in 28 patients (34.2%) in phase II (rest).

In most cases, the decrease in RPH fixation was insignificant or moderate, and less often it was significantly reduced. More often, the decrease in fixation was determined in the apex and apical

segments. On the short axis view, we were better able to analyze the condition of the septum, anterior wall, and medial segments; on vertical long axis view and

horizontal long axis view, it was easier to visualize changes in the basal segments, apical segments, and apex. (Fig. 3).

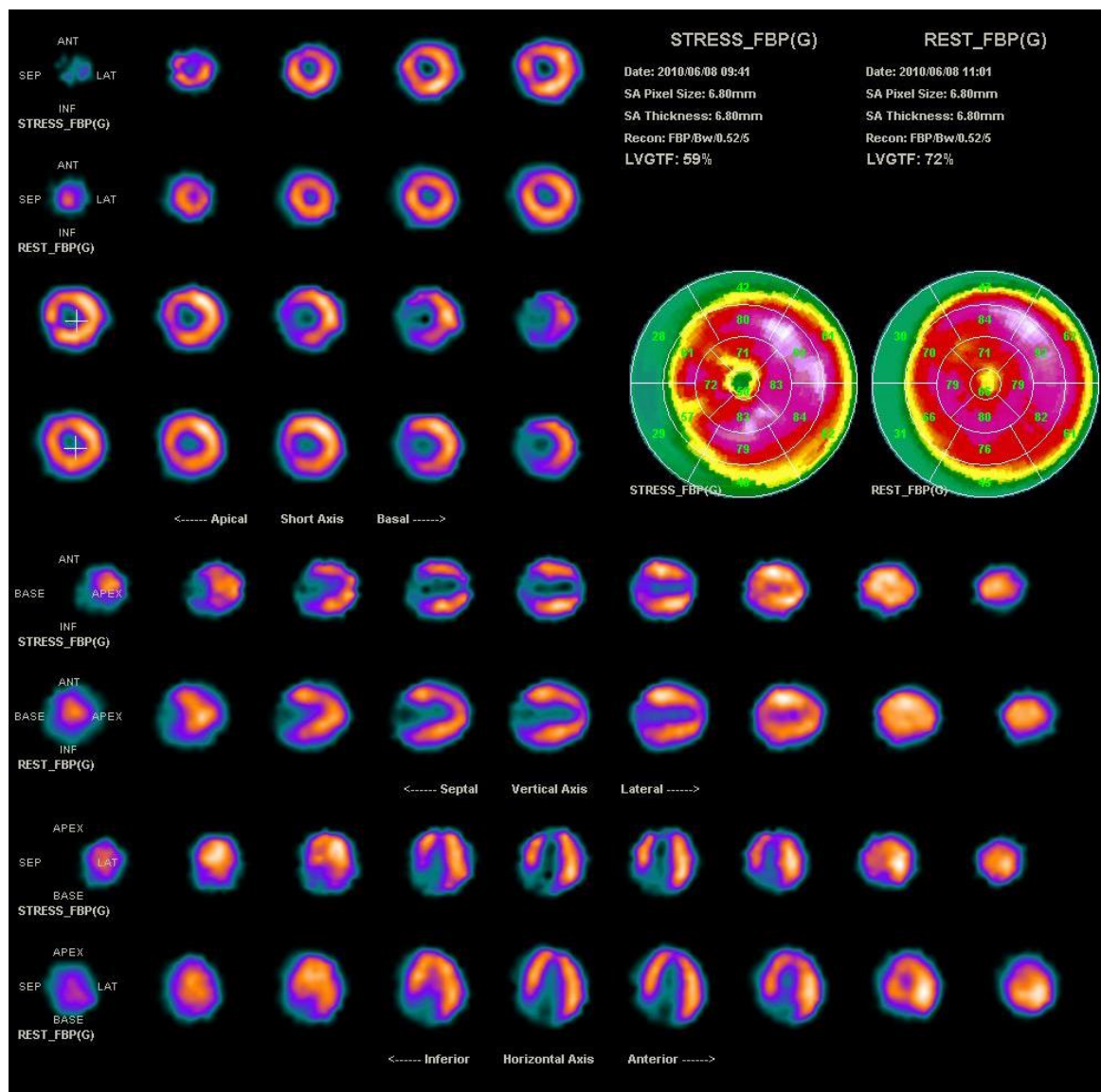


Figure 3. Sample of the visual assessment of left ventricular myocardial perfusion: 1-4 upper rows - transaxial sections (on the short axis) stress and rest; 5 (stress) 6 (rest) – sagittal sections on the vertical long axis view; 7 (stress) 8 (rest) – frontal sections on the horizontal long axis. Quantitative assessment of LV myocardium (upper right corner): segmentation according to the bull's eye model: on the left – stress, on the right – rest.

Quantification. To assess the blood supply in the territories of the corresponding coronary arteries, the segments were grouped as follows (according to the main branches of the coronary arteries): 1,2,7,8,13,14

and 17 corresponded to left anterior descending coronary artery (LAD), 3,4,9,10,15 to right coronary artery (RCA), 5,6,11,12,16 to left circumflex coronary artery (LCX). The results are shown in table 2.

Table 2

Evaluation of LV myocardial perfusion by myocardial perfusion imaging using the stress-rest protocol, n=38

Areas of blood supply to the myocardium		Stress	Rest	p-value
LAD (1, 2, 7, 8, 13, 14 and 17-th segments)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	0 (0;1)	0 (0;0)	0,000006
	0, n	210	232	
	1, n	49	29	
	2, n	2	0	
	3, n	5	5	
Total score		68	44	
RCA (3, 4, 9, 10 and 15-th segments)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	1 (0;1)	0 (0;1)	0,000004
	0, n	82	115	
	1, n	100	71	
	2, n	8	4	
Total score		116	79	
LCX (5, 6, 11, 12 and 16-th segments)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	0 (0;1)	0 (0;0)	0,000014
	0, n	161	181	
	1, n	28	9	
	2, n	1	0	
Total score		30	9	

Notes: LV - left ventricle, LAD – left anterior descending coronary artery, RCA - right coronary artery, LCX - left circumflex coronary artery.

Points: 0 - normal fixation; 1 - slightly reduced fixation; 2 - moderately reduced fixation; 3 - significantly reduced fixation.

During the MPI, we observed a significant increase in the number of segments with normal RPH fixation in the rest phase compared to the stress phase, the number of points decreased from 68 to 44 ($g=0.000006$). Areas of RPH hypofixation in the territory of blood supply to the anterior ventricular branches of LCA was detected in 18 (47,4%) patients.

The RCA territory also showed a significant increase in the number of segments with normal perfusion, the number of points decreased from 116 to 79, $p=0.000004$. Areas of RPH hypofixation in the territory of blood supply of RCA were detected in 17 patients (44.7%).

In the LCX territory, the RPH distribution in the rest phase was 9 points, which was significantly better compared to the stress phase – 30 points, $p=0.000014$. Areas of RPH hypofixation in the territory of blood supply of the LCX were detected in 9 (23,7%) patients. Significant improvement of LV myocardial perfusion in the rest phase (compared with stress) was observed in the blood supply territories of all major branches of the CA.

Indicators for the apex of heart projected on the 17-th segment, and apical segments (13, 14, 15,16) were separately calculated (table 3).

Table 3

Assessment of perfusion of the apex and apical segments by MPI using the stress-rest protocol, n=38

Areas of blood supply to the myocardium		Stress	Rest	p-value
Apex (17-th) segment	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	1 (0;1)	0,5 (0;1)	0,183
	0, n	17	19	
	1, n	19	18	
	2, n	1	0	
	3, n	1	1	
Total score		24	21	
Anterior apical segment (13-th)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	0 (0;0)	0 (0;0)	0,044
	0, n	31	35	
	1, n	6	2	
	3, n	1	1	
Total score		9	5	
Septal apical segment (14-th)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	0 (0;0)	0 (0;0)	0,006
	0, n	30	37	
	1, n	6	1	

	2, n	2	0	
	Total score	8	1	
Inferior apical segment (15-th)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	1 (0;1)	0 (0;1)	0,057
	0, n	18	23	
	1, n	19	15	
	2, n	1	0	
	Total score	21	15	
Lateral apical segment (16-th)	points [Me(Q ₂₅ ;Q ₇₅)]	0 (0;0)	0 (0;0)	0,023
	0, n	29	34	
	1, n	9	4	
	Total score	9	4	

When evaluating the apex and apical segments, we found a significant improvement in perfusion in the anterior (p=0.044), septal (p=0.006) and lateral apical (p=0.023) segments. Apex and inferior apical segments had no difference in perfusion during both rest and stress periods.

In 8 (21.1%) patients, the lesion appeared in one blood supply territory, in 18 (47.3%) patients – in the territory of two coronary arteries, and in 7 (18.4%) patients, areas of hypoperfusion were detected in the territories of all three coronary arteries.

In 5 (13.2%) patients, the distribution of RPH was uniform and had no hypoperfusion areas at both phases.

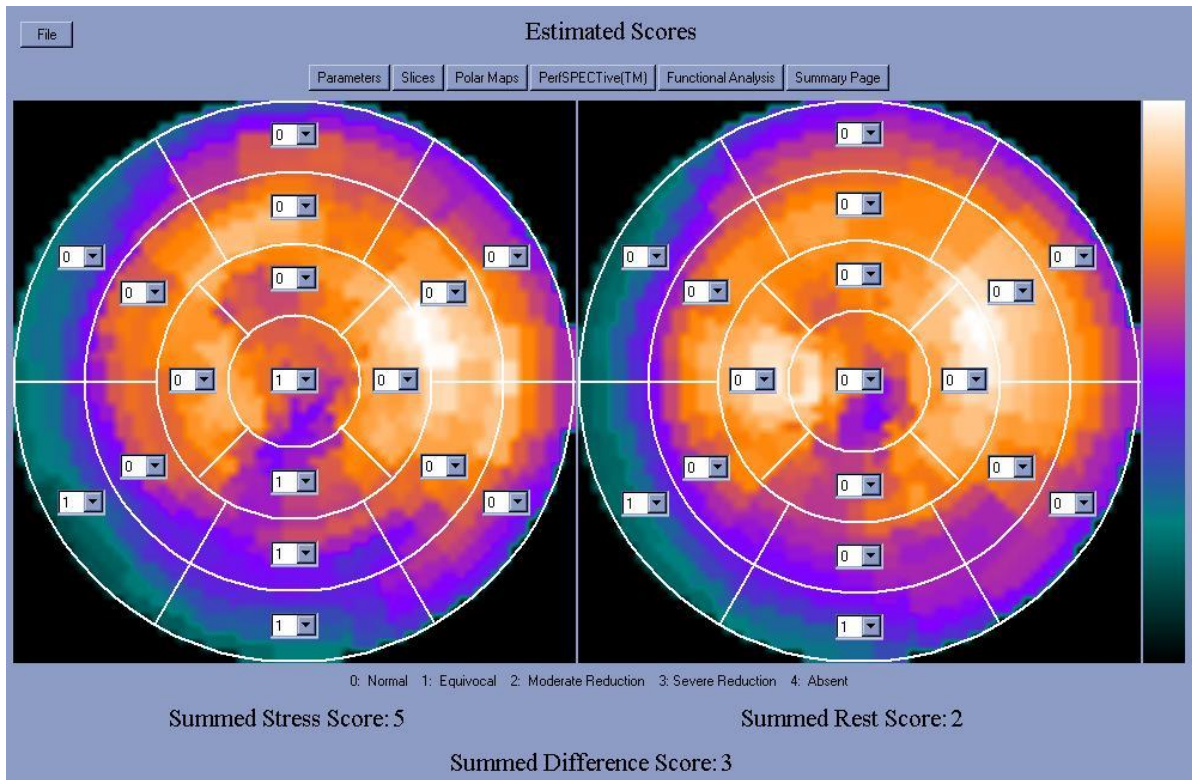


Figure 4. Calculation of the summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) and summed difference score (SDS) by polar maps.

In quantitative analysis using polar maps and determining the SSS and SRS between the stress and rest phases, there is a difference in the significance

level p=0.000004, the SDS increased from 6 (4,5;6) to 2 (0;4,5) (Fig. 4,5).

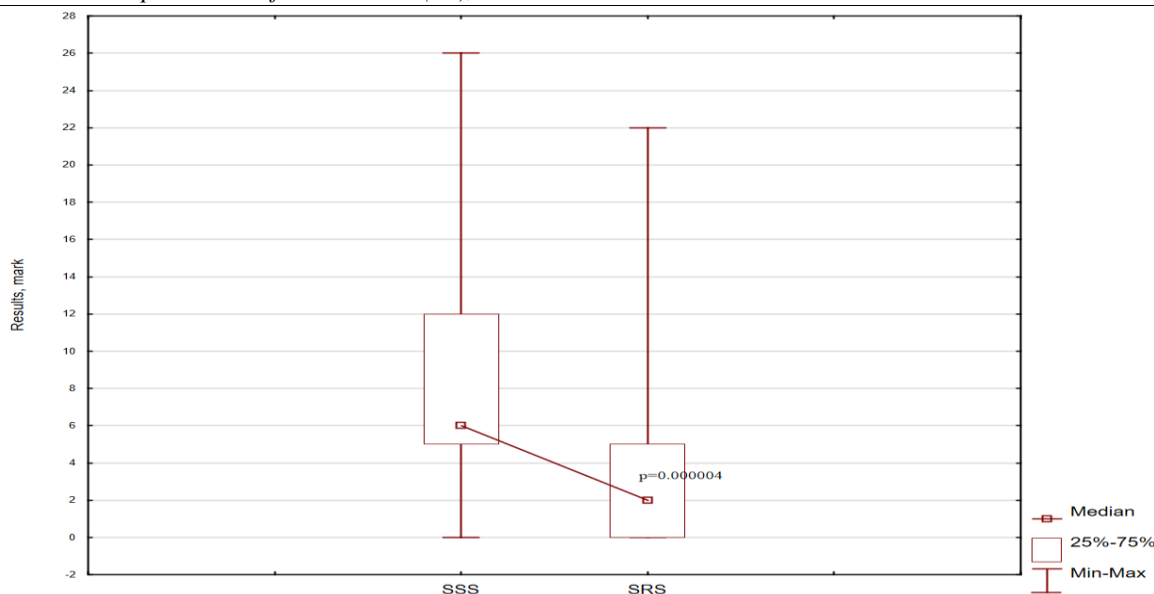


Figure 5. Summed stress score (SSS) and summed rest score (SRS) during myocardial perfusion imaging according to the stress-rest protocol in patients with stable angina, n=38

In 14 (36.8%) patients, SSS exceeded 8 but less than 12, which indicated intermediate risk for future hard cardiac events. In 15 (39.5%) patients, SSS was 4-7, indicating a moderate risk. In the remaining 9

(23.7%) patients, the probability of hard cardiac events was considered low (SSS was less than 5 points) (Fig.6).

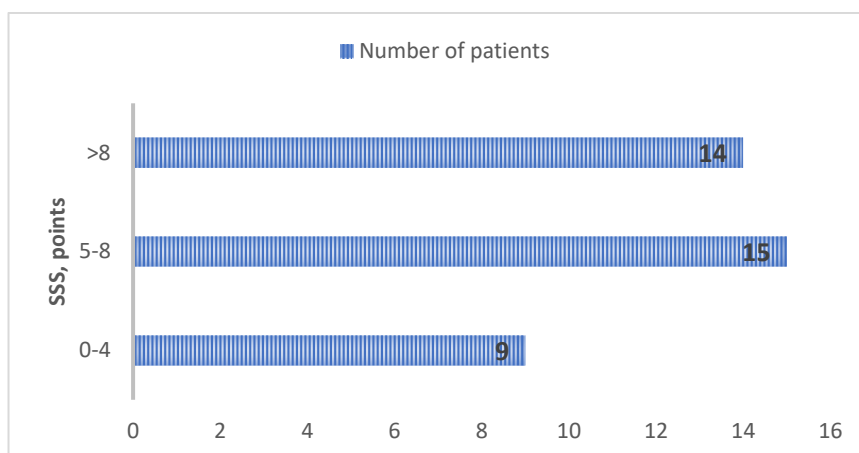


Fig. 6. Distribution of patients depending on the results of summed stress score (SSS) assessment

In addition, the use of MPI allows to assess hemodynamic parameters such as EDV, ESV and LVEF (table 4).

Table 4.

Evaluation of hemodynamics parameters of patients by MPI

Parameters	Value
EDV, ml (M±Sd)	88,2±27,7
ESV, ml (M±Sd)	42,2±17,9
LVEF, %, M±Sd	53,6±8,8

Notes: EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction

ESG-gated SPECT may be useful for evaluating extent, localization, severity and reversibility LV myocardial perfusion abnormalities. It helps to stratify cardiovascular risk and to choose appropriate treatment strategy for patients with stable CAD in the early stages of the disease.

Discussion

The choice of treatment strategy has always been an important element in cardiology practice. For patients with CAD there are medical therapy (MT), surgery – either revascularization by percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting), and combination of the two. The choice of

treatment influences the decrease of ischemic area in myocardium, clinical prognosis, and survival of patients. Therefore, numerous randomized clinical trials had been performed, e.g. COURAGE, ISCEMIA [12, 13] with an aim to provide new scientific evidence on clinical practice.

Currently, the ICA is approved as the gold standard for coronary artery disease diagnosis [3]. This method authentically detects lesions on the level of conductive subepicardial vessels. ICA shows non-obstructive coronary arteries in 10-30% patients with clinical signs of CAD, that is because perfusion abnormalities occur on functional level (for example, non-atherosclerotic coronary vasospasm, anomalous aortic-pulmonary anastomoses, myocardial bridging) [14]. However, in such cases the risks associated with the holding of ICA procedure can outperform the probability of pathology detection [4], hence preliminary non-invasive assessment of myocardial perfusion should not be underappreciated. MPI outcome has special importance for prognosis cardiac events rate and cardiovascular risks stratification.

In patients with stable CAD there are two diagnostic strategies for choice: initial ICA or selective ICA after risk stratification using MPI.

To support the topic, retrospective randomized studies had been performed [15]. The authors measured mortality, myocardial infarction, and incidence of revascularization in 1,000,000 patients with suspected stable CAD. Patients were divided in two groups, the first group with preliminary MPI, and the second group with only initial ICA and no preliminary MPI, respectively. The results showed highly significantly lower incidence of revascularization (729 vs. 2,380, $p < 0.001$), myocardial infarction (268 vs. 1,044, $p < 0.001$), and all-cause mortality (522 vs. 784, $p < 0.001$) in the first group. Similar view was observed in multivariate analysis with age, sex, and comorbidity status: in the MPI group fewer patients had revascularization (HR 0.24, 95% CI 0.22-0.26) and myocardial infarction (HR 0.23, 95% CI 0.20-0.26), and the rate of all-cause mortality was lower (HR 0.58, 95% CI 0.52-0.64). These results highlighted the significant decrease of revascularization, myocardial infarction and mortality in patients with suspected CAD before treatment.

According to ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [3], MPI recommended to perform in patients with intermediate pre-test probability (15–85%) of significant CAD, while in asymptomatic patients or in those with low or high pre-test probability, the tests are generally not recommended.

In the European Nuclear Medicine guide [7] ESG-gated SPECT indicated in the next situations: symptomatic patients with pre-test probability of CAD 15-65% with left ventricular ejection fraction (LVEF) $> 50\%$, or in patients with ESG characteristics such as left bundle branch block which lead to non-interpretable stress ESG; patients without typical angina with LVEF $< 50\%$ or pre-test probability of CAD 66-85%.

To compare diagnostic significance between different MPI methods for detection hemodynamically significant coronary artery disease, meta-analysis was performed [16]. Thus, three complex high-tech methods were compared – magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT). All the methods showed similar accuracy (86-90%) and specificity (75-89%).

In comparison to that, ESG-gated SPECT has intermediate diagnostic efficacy. Sensitivity of this method per-vessel was 57-72%, per-patient 70-78%, respectively. Specificity per-vessel was 75-79%, per-patient 78-79%, respectively [16, 17]. However, ESG-gated SPECT is believed to be the best-established stress-imaging technique; additionally, it is well-studied and approved among cardiologists in patients with suspected stable CAD [3,7].

When a hemodynamically significant coronary artery disease is diagnosed, ESG-gated SPECT decrease its sensitivity due to increasing percentage of myocardial viability defects. Contrary, specificity of the method keeps at the same level [8]. Assessment of myocardial perfusion by ESG-gated SPECT may fail to detect true perfusion changes in patients with diffuse severe ischemia (multivessel lesion) or balanced CAD. It leads to paradox (near normal) RPH distribution and cardiovascular risks underestimation [7]. Thus, clinical assessment of patient is crucial to choose relevant diagnostic approaches and should be personalized.

In this study, we observed areas of reduced perfusion in blood supply pools of two main coronary arteries in almost 50% of patients, and reduced perfusion in pools of all three main coronary arteries in 18,4% (7 patients), although ICA revealed that narrowing of LAD, RCA, RCX in all patients did not exceed 40%, which means that there was no necessity in revascularisation. Thus, scintigraphic imaging for same cases revealed perfusion abnormalities at subendocardial level which caused increasing of cardiovascular risks in these patients.

During treatment of stable CAD, doctors often must choose between recommending revascularization and MT. Hachamovitch and colleagues (2003) studied the influence of revascularization or MT treatment on short-term survival benefit depending on the data ESG-gated SPECT (within 60 days after MPI) in two groups of patients: first group received MT (9956 patients, 1.3% mortality; $P=0.0004$), and second group received revascularization (671 patients, 2.8% mortality) [18]. MT demonstrated higher survival rate than revascularization in patients with no or mild ischemia (SSS 4-8). In cases of moderate to severe ischemia (SSS > 9 according to gated SPECT) patients after revascularization had higher survival rate than patients after MT. In scintigraphic imaging no or mild ischemia can be detected in minimal abnormalities at microcirculatory level; more intense reduced perfusion (moderate to severe ischemia) – in case of conductive vessels lesions, as they cover larger area of myocardial tissue.

In this study we performed quantitative assessment of ESG-gated SPECT in accordance to SSS

level [11]. In 14 patients (36,8%) we revealed SSS exceed 8 but less than 12, which corresponded moderate risk for hard cardiac events. These results were estimated as prognostically important, therefore these patients has recommended to perform ICA. The other 22 patients (63,2%) had recommended MT.

During stress/rest ESG-gated SPECT, the level of perfusion defect reversibility must be taken into consideration: reversibility together with normal ICA result is revealed in patients which have microcirculatory diseases (diabetes, systemic vacuities, rheumatic diseases, metabolic syndromes) [14]. It is logical to suppose that in mentioned cases revascularization is less effective, because changes are held on subendocardial level.

In our study, we revealed significant improvement of myocardial perfusion left ventricular in rest phase (compared with stress) in territories supplied by all major coronary artery branches, which confirmed strong compensatory capacities of small coronary vessels on the microcirculatory level in rest in patients with stable CAD, together with high efficacy of MT.

Visual assessment of received data showed that the apical perfusion was the most variable, so we decided to analyze the apex and apical segments separately. We found significant improvement in rest phase perfusion (compared to stress) in segments that was scintigraphically consistent with those supplied by LAD (anterior and septal) and LCX (lateral) according to the coronal artery territories. The perfusion of the inferior apical segment (RCA territory) at rest and stress had no significant difference. Anatomically, the inferior left ventricular wall (in particular segment 15) is the farthest from the anterior chest wall, which increases the range of gamma-quants to the detector and probability of their attenuation, particularly in obese patients. Although we applied CT correction, we believe that the usage of 360 degree acquisition collection protocol can reduce the impact of this factor on study result.

The main drawback of ESG-gated SPECT is inconsistency between SPECT-defined myocardial territories and anatomy of coronary arteries, which can accumulate up to 50% [17]. This fact has decreasing effect on the sensitivity of the method during per-vessel vs. per-patient assessment (57 vs. 70%, respectively). However, anatomic ratio of coronary arteries on apex has several variants: mainly they originate from LAD; on 10% patients (left dominant circulation) LCX supplied posterior descendent artery (PDA), which reaches apical segment; on right dominant circulation PDA originates from RCA [19]. Thus, blood supply of apex can be realized from LAD, RCA or LCX. ESG-gated SPECT results show prevalent type of left ventricular circulation in functional sense.

Conclusion. In this study, we revealed perfusion abnormalities on different severity in pools of one (on 21,1% of patients), two (47,3%) and three (18,4%) main coronary arteries in patients with stable CAD. This finding influenced cardiovascular risk determination in these patients. Significant renewal of perfusion was showed in pools of all the main coronary

arteries, which approved reversibility of this process in patients with stable CAD and predicted efficacy of MT. ESG-gated SPECT (stress-rest protocol) allows to detect extent and reversibility of perfusion abnormalities suspected and stable CAD. This method is an effective technique for detection of latent forms of CAD, cardiovascular risks stratification, clinical prognosis and choice of treatment strategy.

Acknowledgements. We thank Anastasiia Satyr for help with illustrations and text editing.

References:

1. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N. Eng. J. Med.* 2015; 372: 1333-1341. DOI: 10.1056/NEJMoa1406656
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (38): 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.
3. F-J Neumann, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2019; 40(2): 87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
4. Acampa W, Gaemperli O, Gimelli A et al. Role of risk stratification by SPECT, PET, and hybrid imaging in guiding management of stable patients with ischaemic heart disease: expert panel of the EANM cardiovascular committee and EACVI *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16 (12): 1289–1298. DOI: 10.1093/ehjci/jev093.
5. Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 38 (1): 201-212. DOI: 10.1007/s00259-010-1586-y
6. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL et al. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2008; 300 (15):1765–73. DOI: 10.1001/jama.300.15.1765.
7. European nuclear medicine guide. A joint publication by EANM and UEMC/EBNM 2020 edition. <https://www.nucmed-guide.app/#!/chapter/2092020>
8. Yang K, Yu S-Q, Lu M-J, Zhao S-H. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: A meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2019; 293: 278-285. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.054.
9. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT.

https://eanm.org/publications/guidelines/2015_07_EA_NM_FINAL_myocardial_perfusion_guideline.pdf

10. Czaja M, Wygoda Z, Duszańska A et al. Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. Part 1. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* 2017; 14(3):192-199. DOI: 10.5114/kitp.2017.70534

11. Dvorak RA, Brown RKJ, Corbett JR. Interpretation of SPECT/CT myocardial perfusion images: common artifacts and quality control techniques. *Radiographics.* 2011; 31 (7): 2041–2057. DOI: 10.1148/rg.317115090

12. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117(10): 1283-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963

13. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am. Heart J.* 2018; 201: 124-135. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.04.011. Epub 2018 Apr 21.

14. Van de Wiele C, Rimbu A, Belhocine T et al. Reversible myocardial perfusion defects in patients not suffering from obstructive epicardial coronary artery disease as assessed by coronary angiography. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 62(3): 325-335. DOI: 10.23736/S1824-4785.16.02875-2

15. Hung G-U, Ko K-Y, Lin C-L et al. Impact of initial myocardial perfusion imaging versus invasive coronary angiography on outcomes in coronary artery disease: a nationwide cohort study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45(4): 567-574. DOI: 10.1007/s00259-017-3872-4

16. Dai N, Zhang X, Zhang Y et al. Enhanced diagnostic utility achieved by myocardial blood analysis: A meta-analysis of noninvasive cardiac imaging in the detection of functional coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2016; 221: 665-73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.031

17. Danad I, Szymonifka J, Twisk J et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (13): 991-998. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw095

18. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated with Revascularization Compared with Medical Therapy in Patients with No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation.* 2003; 107 (23): 2900–2907. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41

19. Radiology assistant. Coronary anatomy and anomalies. By Smithuis R, Willems T. <https://radiologyassistant.nl/cardiovascular/coronary-anatomy-and-anomalies#left-coronary-artery-lca>

УДК 617.3: 617-7

Жук Петро Михайлович,
доктор медичних наук, професор кафедри травматології та ортопедії
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
Маціпура Максим Миколайович,
аспірант кафедри травматології та ортопедії
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
Мовчанюк Вадим Олегович,
аспірант кафедри травматології та ортопедії
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
Мазур Валерій Петрович,
лікар-хірург, завідувач операційним блоком
КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»
Псюк Сергій Степанович,
лікар ортопед-травматолог, завідувач травматологічним відділенням
КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КІСТКОВИХ ЦЕМЕНТІВ МАРКИ PALACOS

Zhuk P. M.,
doctor of medical sciences, professor
of the Department of Traumatology and Orthopedics
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Matsipura M. M.,
postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
Movchaniuk V. O.,
postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Mazur V. P.,
surgeon, Head of the Operating room
NME "Vinnytsia City Clinical Hospital Of Emergency Medical Aid"
Psiuk S. S.,
orthopedist-traumatologist, Head of the Traumatology department
NME "Vinnytsia City Clinical Hospital Of Emergency Medical Aid"

EXPERIMENTAL STUDY OF MECHANICAL PROPERTIES OF PALACOS BRAND' BONE CEMENTS

Summary. Aim: to determine in the experiment the value of the modulus of elasticity and yield strength of Palacos' bone cements for further use in mathematical models of osteosynthesis and endoprosthesis. **Material and methods.** For each stage of the study, 10 samples of bone cement Palacos R and Palacos fast with a diameter of 5 mm and a length of 10 mm were made. The studies were performed 2 hours and 2 days after polymerization. All samples were tested under the influence of axial compressive load, followed by calculation of the modulus of elasticity and the strength limit. The magnitude of the load was measured using a strain gauge SBA-100L, the results were recorded by a CAS data logger type CI-2001A. The amount of deformation of the samples was measured using a micrometer indicator of the time type. Processing was performed using the application package IBM Statistics SPSS 20.0. **Results and discussion.** At the end of the polymerization process for samples of Palacos R' bone cement, the modulus of elasticity was 2542.40 ± 65.55 MPa, the yield strength was 87.24 ± 3.70 MPa, for samples of Palacos fast' cement – 2942.50 ± 99.67 MPa and 105.77 ± 3.19 MPa, respectively. The difference between the modulus of elasticity ($p=0.001$) and yield strength ($p=0.001$) for the studied samples is statistically significant. Significant difference between Palacos R and Palacos fast samples in terms of modulus of elasticity (2642.90 ± 22.93 MPa and 3048.93 ± 108.70 MPa, respectively, $p=0.001$) and strength limits (95.58 ± 4.53 MPa and 116.39 ± 2.85 MPa, respectively, $p=0.001$) was stored for 2 days after manufacture. During the experiment, a significant increase in the average modulus of elasticity by 3.8 % and strength limits of 8.73 % for samples of bone cement brand Palacos R ($p=0.001$ and $p=0.001$, respectively). For Palacos fast samples, a significant increase in the values of the modulus of elasticity by 3.49 % and the yield strength by 9.12 % ($p=0.001$ and $p=0.001$, respectively) was recorded. **Conclusions.** The obtained values of the mechanical properties of bone cements Palacos R and Palacos fast can be used for further mathematical modeling of different variants of osteosynthesis and endoprosthesis.

Анотація. Мета: визначити в експерименті значення модуля пружності та межі міцності кісткових цементів марки Palacos для подальшого використання в математичних моделях остеосинтезу та ендопротезування. **Матеріал і методи.** Для кожного етапу дослідження було виготовлено по 10 зразків кісткового цементу Palacos R та Palacos fast діаметром 5 мм та довжиною 10 мм. Дослідження проводили через 2 години та через 2 доби після полімеризації. Всі зразки випробували під впливом осьового стискаючого навантаження з подальшим розрахунком величин модуля пружності та величини межі міцності. Величину навантаження вимірювали за допомогою тензодинамометричного датчику SBA-100L, результати фіксували пристроєм реєстрації даних CAS типу CI-2001A. Величину деформації зразків вимірювали за допомогою мікрометричного індикатора часового типу. Обробку проводили з допомогою пакета прикладних програм IBM Statistics SPSS 20.0. **Результати й обговорення.** Після закінчення процесу полімеризації для зразків кісткового цементу Palacos R модуль пружності становив $2542,40 \pm 65,55$ МПа, межа міцності – $87,24 \pm 3,70$ МПа, для зразків цементу Palacos fast – $2942,50 \pm 99,67$ МПа та $105,77 \pm 3,19$ МПа відповідно. Різниця показників модуля пружності ($p=0,001$) та меж міцності ($p=0,001$) для досліджуваних зразків статистично значуща. Достовірна відмінність зразків Palacos R та Palacos fast за показниками модуля пружності ($2642,90 \pm 22,93$ МПа та $3048,93 \pm 108,70$ МПа відповідно, $p=0,001$) та межі міцності ($95,58 \pm 4,53$ МПа та $116,39 \pm 2,85$ МПа відповідно, $p=0,001$) зберігалася і через 2 доби після виготовлення. Протягом експерименту встановлено достовірне зростання середніх показників модуля пружності на 3,8 % та межі міцності на 8,73 % для зразків кісткового цементу марки Palacos R ($p=0,001$ та $p=0,001$ відповідно). Для зразків Palacos fast зафіксовано достовірне зростання значень модуля пружності на 3,49 % та межі міцності на 9,12 % ($p=0,001$ та $p=0,001$ відповідно). **Висновки.** Отримані значення механічних властивостей кісткових цементів Palacos R та Palacos fast можуть бути використані для подальшого математичного моделювання різних варіантів остеосинтезу та ендопротезування.

Key words: bone cement, modulus of elasticity, tensile strength.

Ключові слова: кістковий цемент, модуль пружності, межа міцності.

Постановка проблеми. Спектр використання кісткового цементу в сучасній ортопедії надзвичайно широкий. В залежності від конкретних клінічних задач застосовують кісткові цементы з різними механічними та пластичними характеристиками. Для ендопротезування

використовують, в основному, цемент в "чистому" вигляді, для профілактики інфекційних ускладнень – цемент з вмістом антибіотиків [3], до складу цементів, призначених для чрезшкірної вертебропластики, додають трикальційфосфат та гідроксиапатит [4-5]. Цементна мантія, яка

формується навколо ніжки ендопротеза, виконує захисну функцію – попереджає проліферацію кісткової тканини в імплантат та бере на себе силові потоки. Однією із найбільш важливих властивостей кісткового цементу є його механічна міцність, яка обумовлює тривалість функціонування системи «кістка-цемент-імплантат». Згідно даних міжнародного стандарту з контролю властивостей акрилового цементу, який використовують в хірургії (ISO 5833-2011), необхідним є дотримання таких характеристик, як міцність на стискання (не менше 70 МПа), модуль згинання (не менше 1800 МПа) і міцність на згинання (не менше 50 МПа).

Виділення раніше невирішених частин загальної проблеми. Механічні властивості матеріалів, зокрема модуль пружності та межі міцності, враховують для проведення математичного моделювання методом кінцевих елементів як ефективного засобу в розробці нових та вдосконаленні наявних методів остеопластики. Важливим етапом є урахування змін кісткового цементу в процесі його експлуатації. Відомо тенденцію зниження міцності цементу Osteobond зі збільшенням часу витримки з моменту полімеризації. Однак, подібні дослідження одиничні, а фірми виробники кісткових цементів зазначеної інформації не надають. Крім того, на ринок регулярно виходять нові марки цементів та нові виробники даного виду продукції.

У зв'язку з стрімким ростом частоти виконання ендопротезування суглобів, ревізійних

втручань та високою потребою кісткових цементів доклінічні, експериментальні дослідження механічних властивостей кісткових цементів є актуальною проблемою сучасної біоімплантології.

Мета дослідження: визначити в експериментальних умовах значення модуля пружності та межі міцності кісткових цементів Palacos для подальшого використання в математичних моделях остеосинтезу та ендопротезування.

Викладення основного матеріалу.

Матеріали і методи. Експериментальну оцінку міцнісних характеристик кісткових цементів марки Palacos проведено в лабораторії біомеханіки ДУ "Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України". Для дослідження використовували цемент марок Palacos R та Palacos fast. З кожного типу цементу були виготовлені зразки діаметром 5 мм та довжиною 10 мм, для виготовлення яких використовували інсулінові шприці об'ємом 1 см³. Підготовку цементу виконували за стандартною методикою, наведеною в інструкції виробника. Дослідження проводили через 2 години (час повної полімеризації) та через 2 доби після полімеризації. На кожному етапі випробувань використовували по 10 зразків цементу кожного типу. Всі зразки випробували під впливом осьового стискаючого навантаження. Схема навантаження наведена на рис. 1.

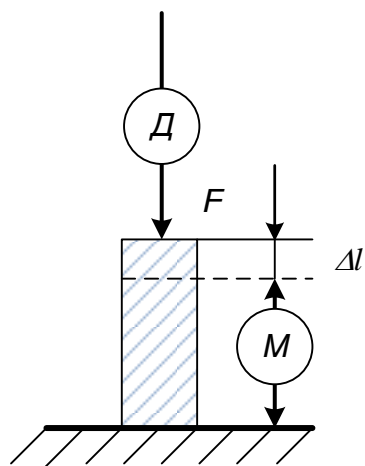


Рис. 1. Схема випробувань зразків цементу на стискання.

D – динамометр;
M – мікрометр;
F – навантаження;
 Δl – деформація

стискаюче навантаження F поступово збільшували до повного руйнування зразка. При збільшенні навантаження, з кроком 100 Н, фіксували величину деформації зразка Δl . За результатами випробувань розраховували величину модуля пружності та величини межі міцності (гранично допустимі напруги) [8].

Величину навантаження вимірювали за допомогою тензодинамометричного датчику SBA-100L та результати фіксували пристроєм реєстрації даних CAS типу CI-2001A. Величину деформації

зразків вимірювали за допомогою мікрометричного індикатора часового типу.

Експериментальні дані оброблені статистично, розраховували середнє (M), стандартну похибку (SD), мінімальне та максимальне значення вибірки ($min-max$). Аналіз проводили шляхом однофакторного дискримінантного аналізу ($ANOVA$) з апостеріорним тестом Дункана. Порівняння між показниками міцності з урахуванням терміну експерименту проводили з використанням парного T -тесту. Обробку проводили з допомогою пакета прикладних програм IBM Statistics SPSS 20.0.

Результати й обговорення. В результаті проведеного дослідження нами були отримані дані про величини модуля пружності та межі міцності кісткових цементів марки Palacos в різні терміни після виготовлення. Дані порівняльного аналізу механічних властивостей кісткових цементів через 2 години після виготовлення наведені в табл. 1. Аналіз результатів експериментальних досліджень зразків кісткового цементу на стискання безпосередньо після закінчення терміну

полімерізації дозволив визначити статистично значущу перевагу величини межі міцності зразків Palacos fast, яка склала $105,77 \pm 3,19$ МПа, над зразками Palacos R – $87,24 \pm 3,70$ МПа ($p=0,001$). Крім того, встановлено достовірно кращі показники модуля пружності зразків Palacos fast – $2942,50 \pm 99,67$ МПа, порівняно з аналогічними результатами зразків Palacos R – $2542,40 \pm 65,55$ МПа ($p=0,001$).

Таблиця 1

Результати дослідження механічних властивостей зразків кісткових цементів через 2 години після виготовлення

Характеристика	Palacos R M±SD (min-max)	Palacos fast M±SD (min-max)	t	p
Модуль пружності, МПа	$2542,40 \pm 65,55$ (2441,00-2654,00)	$2942,50 \pm 99,67$ (2804,00-3103,00)	-10,61	0,001*
Межа міцності, МПа	$87,24 \pm 3,70$ (82,49-92,13)	$105,77 \pm 3,19$ (101,43-110,08)	-12,00	0,001*

*Примітка. Встановлено достовірну різницю між значеннями при $p \leq 0,05$.

міцнісні характеристики кісткових цементів через 2 доби після виготовлення збільшилися (табл. 2). Так, величина межі міцності зразків Palacos fast становила $116,39 \pm 2,85$ МПа, та була достовірно вищою, ніж у зразків Palacos R – $95,58 \pm 4,53$ МПа ($p=0,001$). Аналогічні тенденції виявилися

характерними й для показників модуля пружності, який складав $3048,93 \pm 108,70$ МПа для зразків Palacos fast та $2642,90 \pm 22,93$ МПа для зразків Palacos R, різниця між показниками статистично значуща ($p=0,001$).

Таблиця 2

Результати дослідження механічних властивостей зразків кісткових цементів через 2 доби після виготовлення

Характеристика	Palacos R M±SD (min-max)	Palacos fast M±SD (min-max)	t	p
Модуль пружності, МПа	$2642,90 \pm 22,93$ (2602,00-2671,00)	$3048,93 \pm 108,70$ (2900,20-3248,15)	-11,56	0,001*
Межа міцності, МПа	$95,58 \pm 4,53$ (87,65-102,11)	$116,39 \pm 2,85$ (112,28-120,98)	-12,28	0,001*

*Примітка. Встановлено достовірну різницю між значеннями при $p \leq 0,05$.

При порівняльному аналізі міцнісних характеристик кісткових цементів протягом дослідження встановлено достовірну відмінність показників отриманих при первинному та повторному вимірюваннях для зразків кісткового

цементу обох марок – Palacos R ($p=0,001$) та Palacos fast ($p=0,001$) (табл. 3). Протягом експерименту встановлено зростання середніх показників межі міцності зразків Palacos R на 8,73 % та зразків Palacos fast – на 9,12 %.

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу межі міцності зразків кісткових цементів в різний термін після виготовлення

Матеріал	Межа міцності, МПа, M±SD (min-max)		t	p
	Через 2 години	Через 2 доби		
Palacos R	$87,24 \pm 3,70$ (82,49-92,13)	$95,58 \pm 4,53$ (87,65-102,11)	-16,32	0,001*
Palacos fast	$105,77 \pm 3,19$ (101,43-110,08)	$116,39 \pm 2,85$ (112,28-120,98)	-32,81	0,001*

*Примітка. Встановлено достовірну різницю між значеннями при $p \leq 0,05$.

Результати порівняльного аналізу величин модуля пружності зразків кісткових цементів в різний термін після виготовлення наведені в табл. 4.

В результаті дослідження доведено, що величина модуля пружності при первинному та повторному вимірюваннях достовірно

відрізнялася, як для зразка кісткового цементу марки Palacos R ($p=0,001$), так і для зразка Palacos fast ($p=0,001$). Величина середнього значення модуля пружності зразків цементу Palacos R протягом дослідження збільшилася на 3,8 %, а зразків цементу Palacos fast – на 3,49 %.

**Результати порівняльного аналізу модуля пружності зразків кісткових цементів
в різний термін після виготовлення**

Матеріал	Модуль пружності, МПа, M±SD (min-max)		t	p
	Через 2 години	Через 2 доби		
Palacos R	2542,40±65,55 (2441,00-2654,00)	2642,90±22,93 (2602,00-2671,00)	4,97	0,001*
Palacos fast	2942,50±99,67 (2804,00-3103,00)	3048,93±108,70 (2900,20-3248,15)	7,96	0,001*

*Примітка. Встановлено достовірну різницю між значеннями при $p \leq 0,05$.

Висновки.

1. Кістковий цемент Palacos R після закінчення процесу полімеризації мав модуль пружності – 2542,40±65,55 МПа та межю міцності – 87,24±3,70 МПа, що достовірно нижче відповідних показників модуля пружності – 2942,50±99,67 МПа та межі міцності – 105,77±3,19 МПа зразків цементу Palacos fast ($p=0,001$ та $p=0,001$ відповідно).

2. Через 2 доби після виготовлення встановлено достовірну відмінність зразків Palacos R та Palacos fast за показниками модуля пружності (2642,90±22,93 МПа та 3048,93±108,70 МПа відповідно, $p=0,001$) та межі міцності (95,58±4,53 МПа та 116,39±2,85 МПа відповідно, $p=0,001$).

3. Протягом експерименту встановлено достовірне зростання середніх показників модуля пружності на 3,8 % та межі міцності на 8,73 % для зразків кісткового цементу марки Palacos R ($p=0,001$ та $p=0,001$ відповідно).

4. Для зразків Palacos fast зафіксовано достовірне зростання значень модуля пружності на 3,49 % та межі міцності на 9,12 % ($p=0,001$ та $p=0,001$ відповідно).

5. Отримані значення величин модуля пружності та межі міцності кісткових цементів Palacos R та Palacos fast можуть бути використані для математичного моделювання різних варіантів остеосинтезу та ендопротезування.

Список літератури:

1. Лоскутов О.А. Прочностные и жесткостные характеристики костного цемента Osteobond®, полимеризованного в условиях операционной // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2008. — № 1. — С. 65-69.

2. Лоскутов О.А. Жесткостные и прочностные характеристики различных марок костного цемента на основе полиметилметакрилата

и их изменение со временем / Лоскутов О.А., Васильченко Е.В., Амбражей М.Ю. // Травма. – 2014. – Т.15, №1. – С. 114-117.

3. Дігтяр А.В., Карпінський М.Ю. & Карпінська О.Д. (2019). Експериментальне дослідження міцності кісткового цементу залежно від вмісту антибіотика. Травма: 20 (1): . 88-92. DOI: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158674

4. Продан А.И., Грунтовский Г.Х., Попов А.И., Карпинский М.Ю., Карпинская Е.Д. & Суббота И.А. (2006). Биомеханическое обоснование оптимального состава композитного материала для чрескожной вертебропластики. Хирургия позвоночника: 2: 68-74. DOI: 10.14531/ss2006.2.68-74

5. Карпинский М.Ю., Суббота И.А., Карпинская Е.Д. & Попов А.И. (2008). Экспериментально-теоретическое обоснование состава композитного материала для заполнения костных дефектов. Медицина и ...: 3(21).

6. Тянькут О.В., Філіпенко В.А., Мезенцев В.О., Арутюнян З.А., Тохтамишев М.О., Карпінський М.Ю. & Ярьсько О.В. (2020). Математичне моделювання ендопротезування колінного суглоба зі заповненням дефекту кісток імплантатами з різних матеріалів. Ортопедия, травматология и протезирование: 1: 66-77. DOI: 10.15674/0030-59872020166-77

7. Вирва О.Є., Головіна Я.О., Карпінський М.Ю., Ярьсько О.В. & Малик Р.В. Дослідження напружено-деформованого стану в системі «імплантат — кістка» на моделі алокомполітного ендопротеза проксимального відділу стегнової кістки. Травма: 21(1): 38-48. DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197797

8. ISO 604:2002. Пластмассы. Определение свойств при сжатии.

¹Ластівка І.В., ²Пишак В.П., ¹Ризничук М.О.

*¹Буковинський державний медичний університет,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58001, Україна*

*²Національна академія педагогічних наук України,
вул. Січових Стрільців, 52-А, Київ, 04053, Україна*

ПОШИРЕНІСТЬ УРОДЖЕНИХ ВАД СЕРЦЯ В ДІТЕЙ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА 2000-2019 РР.

Lastivka I.V.¹, Pishak V.P.², Ryznychuk M.O.¹

*¹Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine*

*²National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine,
Kyiv, Ukraine.*

THE PREVALENCE OF CONGENITAL HEART MALFORMATIONS IN CHILDREN OF THE CHERNIVTSI REGION IN 2000 TO 2019

Ластівка І.В.¹, Пишак В.П.², Ризничук М.А.¹

*¹Буковинський державний медичний університет,
г. Чернівці, Україна*

*²Національна академія педагогічних наук України,
г. Київ, Україна.*

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2000-2019 ГГ.

Резюме. Метою нашого дослідження було вивчити поширеність та динаміку уроджених вад серця у плодів, новонароджених та дітей першого життя в Чернівецькій області за 2000-2019 рр.

Дослідження частоти уроджених вад серця (УВС) проводилося в Чернівецькій області на базі медико-генетичного центру (МГЦ). Використано ретроспективний метод дослідження за 2000-2019 рр.

У Чернівецькій області у плодів за періоди спостереження виявлено поширеність УВС 1,47‰ (2000-2009 рр.) та 1,42‰ (2010-2019 рр.), у новонароджених – 3,8‰ (2000-2009 рр.) та 5,07‰ (2010-2019 рр.) та в дітей одного року – 7,99‰ (2000-2009 рр.) та 7,76‰ (2010-2019 рр.), що можна пояснити діагностикою деяких УВС в періоді новонародженості, а деяких – до року життя.

Динаміка частот УВС у новонароджених носила характер синусоїди з найвищим показником у 2002 р. (44,11‰). Найвища поширеність УВС трапилася у 2008 році (7,66‰), а найнижча – у 2000 році (0,78‰). Визначено райони (м.Чернівці та Вижицький район) з найбільш високою частотою прогностично несприятливих уроджених аномалій, що ймовірно, зумовлено як доступністю діагностики і якістю реєстрації.

The aim of our study was to study the prevalence and dynamics of congenital malformations in fetuses, newborns, and first-year children in the Chernivtsi region in 2000 to 2019.

The study of the frequency of congenital heart malformations (CHM) was carried out in the Chernivtsi region on the basis of the Medical Genetics Center (MGC). A retrospective research method was used for 2000 to 2019.

In the Chernivtsi region, the prevalence of CHM in fetuses was 1.47 ‰ (2000 to 2009) and 1.42 ‰ (2010 to 2019), in newborns - 3.8 ‰ (2000 to 2009) and 5.07 ‰ (2010 to 2019) and in first-year children - 7.99 ‰ (2000 to 2009) and 7.76 ‰ (2010 to 2019); that could be explained by the diagnosis of some CHM in the neonatal period and some up to a year of life.

The dynamics of the frequency of congenital heart malformations in newborns was sinusoidal with a high rate in 2002 (44.11 ‰). The lowest prevalence rate occurred in 2000 – 20.77 ‰. The highest prevalence of CHM was observed in 2008 (7.66 ‰). Areas (Chernivtsi and Vyzhnytsja district) with the highest frequency of prognostically unfavorable congenital anomalies were identified, probably due to both the availability of diagnostics and the quality of registration.

Резюме. Целью нашего исследования было изучить распространенность и динамику врожденных пороков сердца у плодов, новорожденных и детей первого жизни в Черновицкой области за 2000-2019 гг.

Исследование частоты врожденных пороков сердца (ВПС) проводилось в Черновицкой области на базе медико-генетического центра (МГЦ). Использован ретроспективный метод исследования за 2000-2019 гг.

В Черновицкой области у плодов за периоды наблюдения выявлено распространенность ВПС 1,47‰ (2000-2009 гг.) и 1,42‰ (2010-2019 гг.), у новорожденных – 3,8‰ (2000-2009 гг.) и 5,07‰ (2010-2019 гг.)

и у детей одного года – 7,99‰ (2000-2009 гг.) и 7,76‰ (2010-2019 гг.), что можно объяснить диагностикой некоторых ВПС в периоде новорожденности, а некоторых – до года жизни.

Динамика частот ВПС у новорожденных носила характер синусоиды с высоким показателем в 2002 г. (44,11‰). Самая высокая распространенность ВПС выявлена в 2008 году (7,66‰), а самая низкая – в 2000 году (0,78‰). Определены районы (г.Черновцы и Вижницкий район) с наиболее высокой частотой прогностически неблагоприятных врожденных аномалий, что вероятно, обусловлено как доступностью диагностики так и качеством регистрации.

Ключові слова: уроджені вади серця, уроджені вади розвитку, плоди, новонароджені, дітей першого року життя.

Keywords: congenital heart malformations, congenital defects, fetuses, newborns, first-year children.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, врожденные пороки развития, плоды, новорожденные, детей первого года жизни.

Вступ. Серед серцево-судинних захворювань у дитячому віці уроджені аномалії серця та магістральних судин посідають першорядне місце і є найбільш актуальною проблемою сучасної дитячої кардіології [4].

Уроджені вади серця (УВС) є найпоширенішими уродженими аномаліями в світі, що уражає мільйони новонароджених щороку [21]. УВС трактується як структурна аномалія серця і/або магістральних судин, яка присутня при народженні. Хоча приблизно у 20% випадків етіологічними чинниками УВС є генетичні синдроми, вплив тератогенів або цукровий діабет матері, залишається значна невизначеність щодо факторів ризику в останніх 80% випадків [6]. Удосконалення медичної та хірургічної допомоги покращило прогноз для дітей, народжених із тяжкими УВС, у розвинених країнах, але в деяких країнах світу, що розвиваються доступ до лікування все ще залишається недоступним. Поширеність УВС при народженні у всьому світі ще точно не встановлена, що може приховувати відмінності в екологічних та/або генетичних чинниках ризику розвитку УВС між регіонами, які можуть мати наслідки для суспільної охорони здоров'я [12].

Вдосконалення методів лікування і хірургічного втручання дозволили підвищити виживання дітей із УВС так, що від 85% до 90% постраждалих дітей, зможуть дожити до зрілого віку [15,22], що призведе до демографічного зсуву, при якому доросла група із УВС буде перевищувати за чисельністю дитячу групу з УВС і більше людей зі складним УВС проживуть довше [13,14].

Епідеміологія УВС варіює залежно від різних груп населення. Недавнє дослідження в Китаї показало, що УВС уражає приблизно 11,1 на 1000 живонароджених [20]. Дослідження, проведене в Північній Англії в період з 1985 по 2003 роки, показало, що поширеність УВС становить 79,7 на 10 000 живонароджених [8].

EUROCAT показав, що УВС є найбільш частими нехромосомними аномаліями з поширеністю 5,8-6,5 на 1000 народжень [7]. Дослідження, проведене в Ірані за 2007-2008 роки, показало поширеність 8,6 на 1000 живонароджених [17]. Загальнонаціональне дослідження поширеності УВС у новонароджених в Норвегії

впродовж 15-річного періоду (1994-2009 рр.) показало поширеність 13,32 на 1000 живонароджених, що є високим показником порівняно з середньою розповсюдженістю у світі 8,0 на 1000 [11].

Дані по клінічній епідеміології УВС в Африці сильно різняться внаслідок відмінності в методах діагностики в різних регіонах. У дельті річки Нігер у Нігерії 4-річні проспективні епідеміологічні дослідження УВС показали поширеність 14,4 на 1000 дітей [19]. УВС зазвичай трапляються у дітей 0-15 років, проте нерідко можна побачити дорослих з коригованими і некоригованими УВС, особливо в Африці [18].

Метою нашого дослідження було вивчити поширеність та динаміку УВР у плодів, новонароджених та дітей першого життя в Чернівецькій області за 2000-2019 рр.

Методи дослідження. Дослідження частоти уроджених вад розвитку (УВР) у плодів проводилося в Чернівецькій області на базі медико-генетичного центру (МГЦ) обласного діагностичного центру (ЧОДЦ). Використано ретроспективний метод дослідження за 2000-2019 рр. шляхом вивчення реєстраційних генетичних карт (ф. №149/о), затверджених наказом МОЗ України від 13.12.1999 р.

У роботі також використовувалися звіти ЧОДЦ МОЗ України – форма №49-здоров "Звіт про надання медико-генетичної допомоги", затверджена наказом МОЗ України від 16.06.1993 р. №141; звіти неонатальних відділень пологових стаціонарів; щорічні статистичні збірники (2000-2019 рр.) обласної дитячої клінічної лікарні №1 м.Чернівці; повідомлення про народження дитини (плоду) з уродженими вадами розвитку ф. 149-1/о.

Реєстраційні карти на випадки народження дітей з УВР заповнювалися неонатологом у пологових стаціонарах м. Чернівці у день виписування дитини і передавалися у МГЦ у 10-денний термін із моменту народження.

Діагноз УВС у новонароджених та дітей першого року життя верифікувався даними клінічного дослідження, ЕКГ, ЕХО-КГ, рентгенологічного дослідження та каріотипуванням (у разі хромосомної патології).

Результати.

Проаналізовані результати УЗД-скринінгу (до 22/28 тиж) первинного обстеження 64950 вагітних

жінок віком 15-43 роки, з них 64950 – за перший період спостереження та 106777 – за другий, виявлено 489 (7,48%) та 759 (6,30%) УВР. УВС за

період спостереження залишалися практично на одному рівні і за перший період спостереження склали 1,47%, за другий – 1,42% випадків (рис. 1).

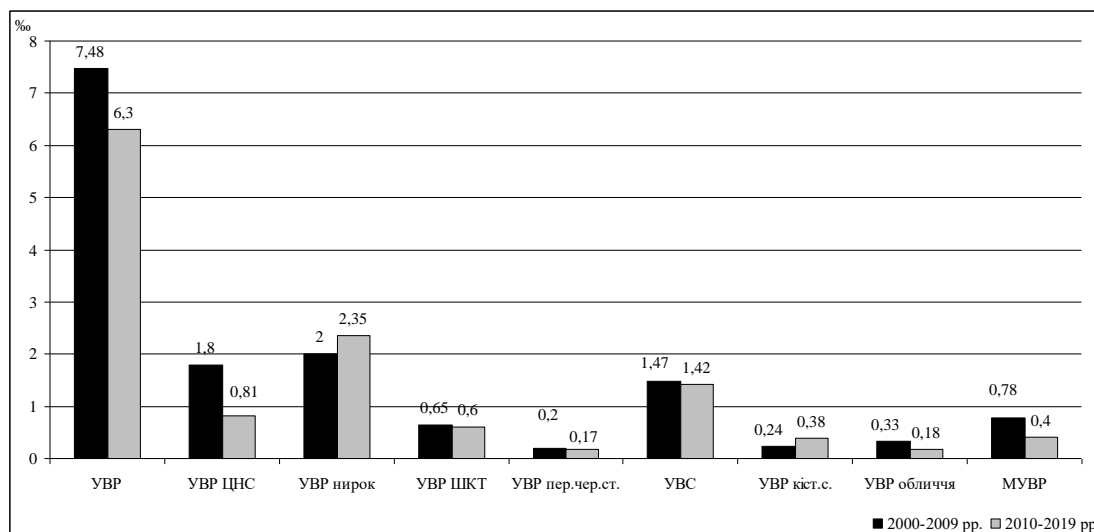


Рис. 1. Поширеність уроджених аномалій у плодів за період 2000-2019 рр. у Чернівецькій області
Примітка: УВР ЦНС – уроджені вади розвитку центральної нервової системи; УВР ШКТ – уроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту; УВР сеч.-стат. – уроджені вади сечо-статевої системи; УВР кіст. – уроджені вади опорно-рухової системи; Хромос. – хромосомні аномалії.

За допомогою пренатальної УЗД за два періоди спостереження виявлено наступну структуру УВР: на першому місці за частотою знаходилися вади сечової системи 26,78% та 37,30%. У період 2000-2009 рр. друге місце займали вади центральної нервової системи (24,0%), а третє місце – УВС (19,7%). У період 2010-2019 рр. друге місце займали УВС (22,6%), а третє місце – вади центральної нервової системи (12,8%).

За даними епідеміологічних досліджень в Чернівецькій області за 20 років (2000-2019 рр.) народилося 199787 немовлят, з яких у 5695 (28,5%) виявлено УВР: 3985 (27,0%) – у немовлят з районів Чернівецької області та 1710 (32,8%) – у м.Чернівці.

Динаміка частот УВР у новонароджених носила характер синусоїди з найвищим показником

у 2002 р. (44,11%), другий пік трапився у 2007 році (40,48%) та у 2008 році показник УВР також перевищував середній за 10 років – 38,02%. Найнижчий показник поширеності трапився у 2000 році – 20,77%. Найвища поширеність УВС трапилася у 2008 році (7,66%), що у два рази перевищував середній показник за 10 років (3,8%). Найнижчий показник поширеності УВС був у 2000 році (0,78%) (рис. 2).

За наступні 10 років спостереження (2010-2019 рр.) середній показник поширеності УВР у новонароджених становив 24,91%. Пік поширеності УВР трапився у 2010 році – 33,45%, а найнижчий показник (у 1,35 рази) у 2016 році – 18,48%.

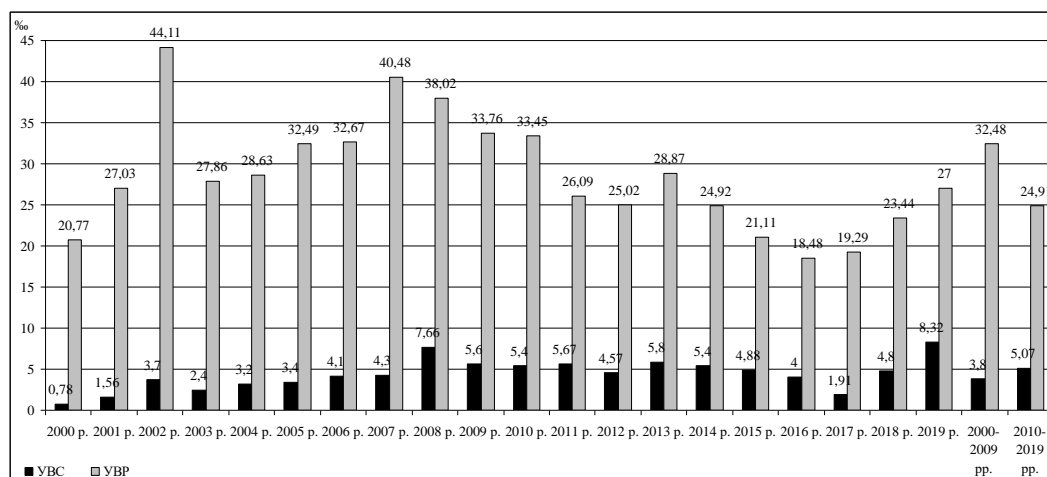


Рис. 2. Поширеність уроджених вад розвитку та уроджених вад серця у новонароджених за період 2000-2019 у Чернівецькій області

Найвищий показник поширеності УВР та УВС траплявся у Кельменецькому районі (35,95% та 6,47% відповідно), а найнижчий показник УВР – у Сторожинецькому (23,1%), а УВС – у

Путильському районі (2,68%), що мабуть пов'язано із якістю пренатальної діагностики в окремих районах (рис. 3).

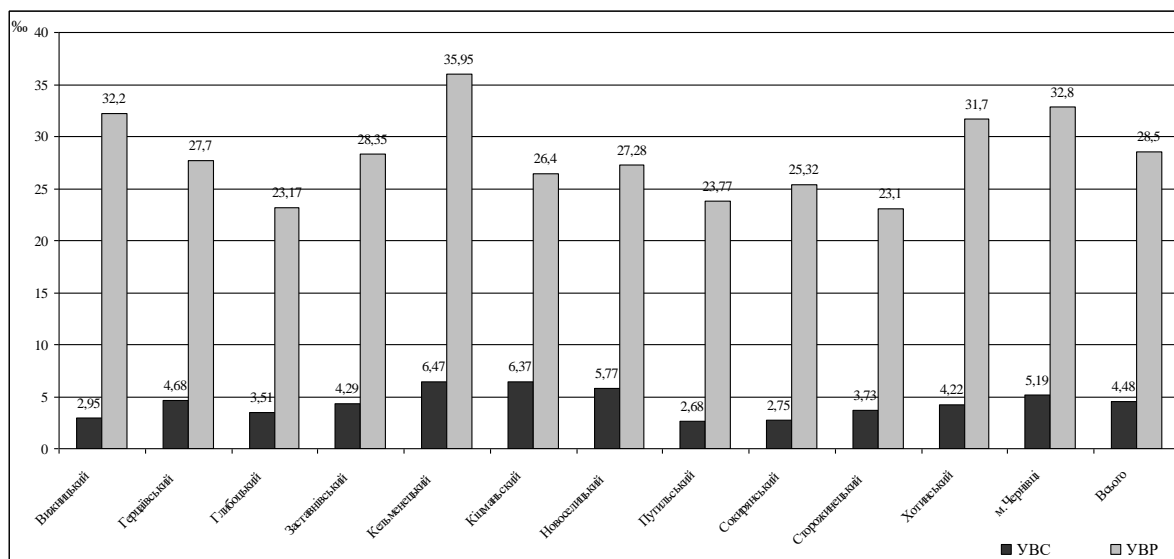


Рис. 3. Поширеність уроджених вад розвитку та уроджених вад серця у новонароджених за період 2000-2019 у районах Чернівецької області

При аналізі поширеності різних УВР у новонароджених виявлено наступне. За обидва періоди спостереження найвища поширеність була вад опорно-рухового апарату (18,44% та 7,23% відповідно). На другому місці за періоди

спостереження знаходилися вад сечо-статевої системи (4,83% і 6,93% відповідно), а на третьому – уроджені вад серця (3,84% і 5,07% відповідно) (рис. 4).

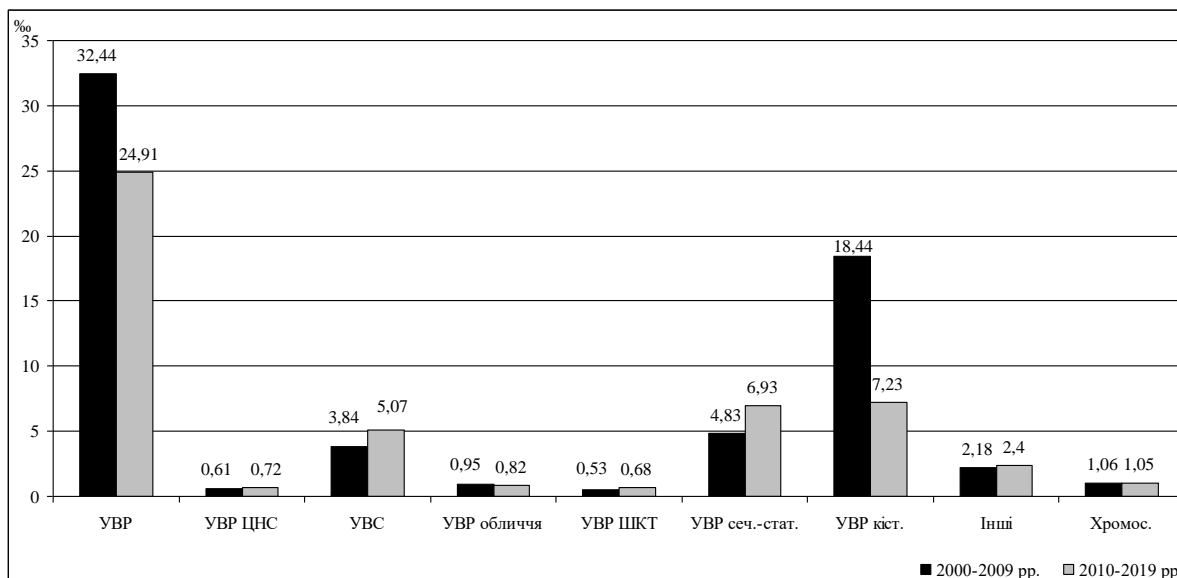


Рис. 4. Поширеність уроджених аномалій у новонароджених за період 2000-2019 рр. у Чернівецькій області

Примітка: УВР ЦНС – уроджені вад розвитку центральної нервової системи; УВР ШКТ – уроджені вад розвитку шлунково-кишкового тракту; УВР сеч.-стат. – уроджені вад сечо-статевої системи; УВР кіст. – уроджені вад опорно-рухової системи; Хромос. – хромосомні аномалії.

У новонароджених за обидва періоди спостереження найбільшу частку становили вад опорно-рухової системи (56,83% та 29,04% відповідно). Друге місце у структурі УВР займали вад сечостатевої системи (14,89% та 27,81

відповідно), а третє місце – УВС (11,83% та 20,35% відповідно).

Поширеність УВР у дітей одного року в перші десять років спостереження становила 44,31%. З 2010 р. по 2019 р. показник поширеності знизився і

становив у середньому 39,26%. Пік УВР трапився у 2007 році (57,59%). Найменший показник спостерігався у 2016 році і становив 31,35%. Поширеність УВС за 2000-2009 рр. становила 7,99% і за наступні 10 років практично не змінилася (7,76%). Найбільше УВС виявлено у 2008 році (14,73%), а найменше – у 2000 році (3,9%) (рис. 5).

Проведено аналіз захворюваності на УВР серед дітей першого року життя за 20 років (2000-

2019 рр.) За даними епідеміологічних досліджень за цей період у Чернівецькій області серед 194870 дітей першого року життя було зареєстровано 8176 малюків із УВР, що склало 42,0%, з яких 4458 (22,9%) – у районах області та 3716 (75,5%) – у м.Чернівці. Більш висока, порівняно з районами, захворюваність на УВР серед дітей першого року життя м.Чернівці була зумовлена кращою діагностикою УВР (рис. 6).

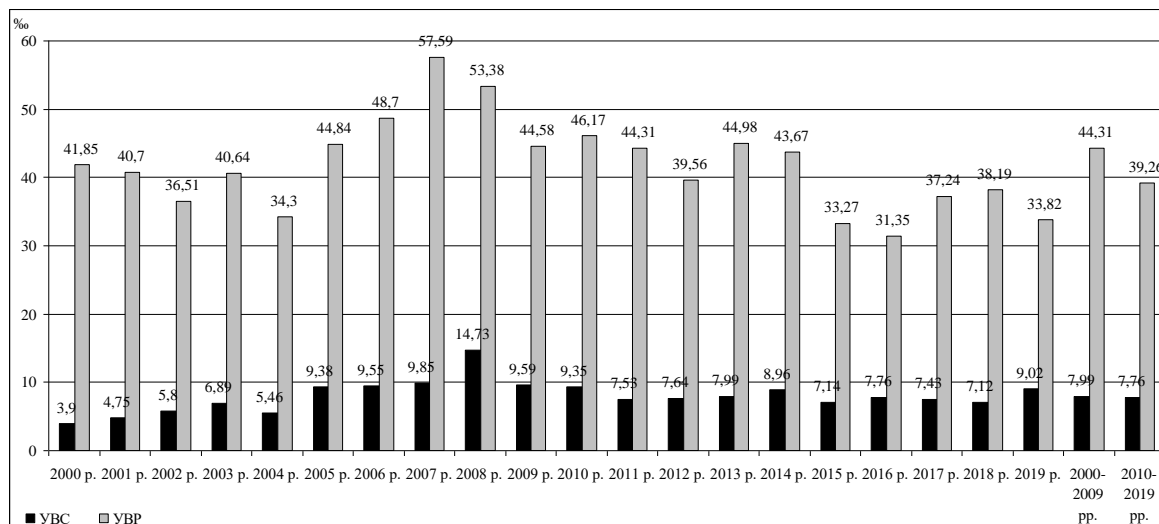


Рис. 5. Поширеність уроджених вад розвитку та уроджених вад серця у дітей одного року за період 2000-2019 у Чернівецькій області

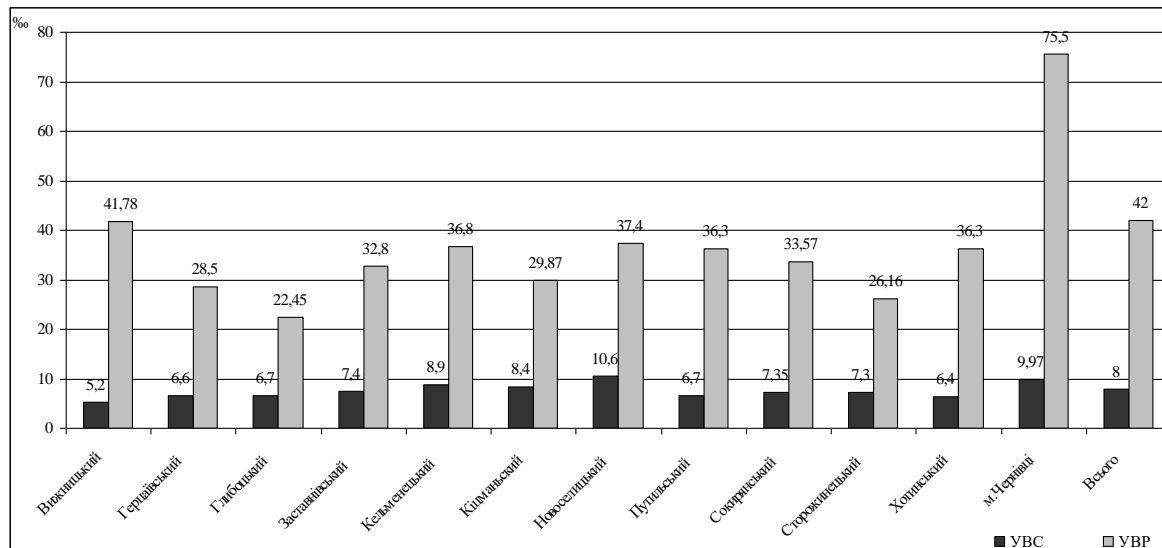


Рис. 6. Поширеність уроджених вад розвитку та уроджених вад серця у дітей першого року життя за період 2000-2019 у районах Чернівецької області

У дітей однорічного віку поширеність УВР відрізнялася від новонароджених. Так, найвищий показник за період спостереження виявлено у та Вижницькому районі (41,78%). Найнижче поширення УВР траплялося у Глибоцькому районі (22,45%). УВС у середньому за період спостереження становили 8,00%. Найвищим даний показник був у Новоселицькому районі (10,60%), а найнижчим – у Вижницькому районі (5,2%).

При аналізі поширеності різних УВР у дітей першого року життя виявлено наступне. За обидва періоди спостереження найвища поширеність була вад опорно-рухового апарату (22,16% та 17,6% відповідно). На другому місці за періоди спостереження знаходилися уроджені вад серця (8,11% і 7,76% відповідно), а на третьому – вад сечо-статевої системи (5,41% і 7,60% відповідно). Таке збільшення УВС до однорічного віку пов'язане з постнатальною діагностикою УВС

різної тяжкості, які важко розпізнати пренатально та при народженні дитини (рис. 7).

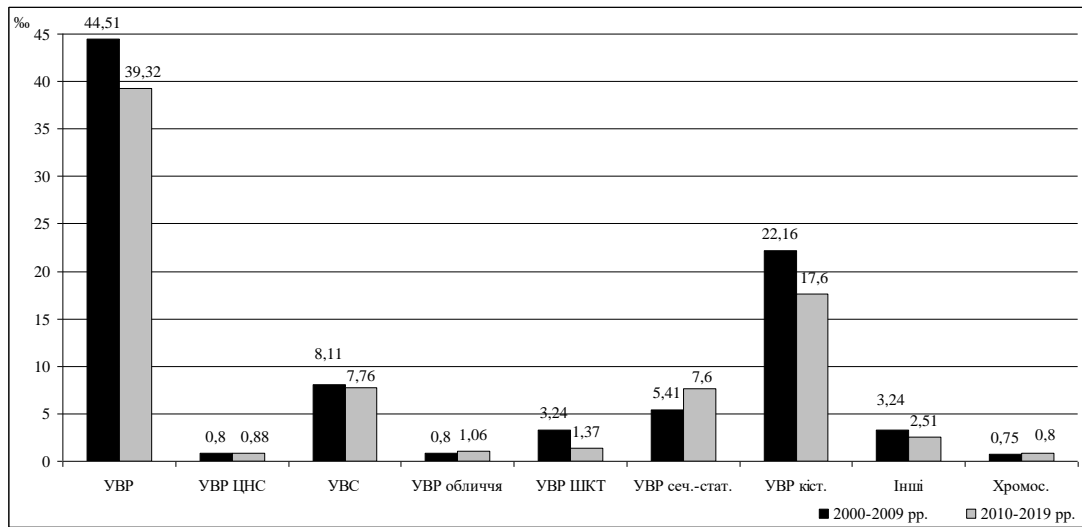


Рис. 7. Поширеність уроджених аномалій у дітей одного року за період 2000-2019 рр. у Чернівецькій області

Примітка: УБР ЦНС – уроджені вади розвитку центральної нервової системи; УБР ШКТ – уроджені вади розвитку шлунково-кишкового тракту; УБР сеч.-стат. – уроджені вади сечо-статевої системи; УБР кіст. – уроджені вади опорно-рухової системи; Хромос. – хромосомні аномалії.

У структурі УБР у дітей однорічного віку переважали вади опорно-рухової системи за два періоди спостереження (49,78% та 44,48% відповідно), на другому місці знаходилися УВС (18,22% та 19,6%), а на третьому – уроджені вади сечостатевої системи (12,16% та 19,2% відповідно (рис. 7).

Обговорення результатів дослідження. Різні поширеність УВС, що представлена різними дослідженнями у розвинених і у країнах, що розвиваються, показує складність клінічної епідеміології УВС. Навіть у розвинених країнах УВС досить часто діагностують при народженні, що призводить до підвищеної дитячої смертності [16, 23]. У країнах, що розвиваються кількість пропущених діагнозів УВС значно вища внаслідок поганої діагностики [9]. На щастя, завдяки удосконаленню пренатальної діагностики серцево-судинних захворювань і їх коригування, показник дитячої смертності від УВС значно знизився, і більше 75% дітей із даною патологією доживають до зрілого віку, навіть зі складними вадами [10].

У понад 30-40% осіб УВС діагностують при народженні, тоді як велика кількість таких вад, як відкрита артеріальна протока, дефект міжпередсердної перегородки, невеликі м'язові дефекти міжшлуночкової перегородки, самостійно закриваються до 1 року життя [2]. У Чернівецькій області у плодів за періоди спостереження виявлено поширеність УВС 1,47‰ (2000-2009 рр.) та 1,42‰ (2010-2019 рр.), у новонароджених – 3,8‰ (2000-2009 рр.) та 5,07‰ (2010-2019 рр.) та в дітей одного року – 7,99‰ (2000-2009 рр.) та 7,76‰ (2010-2019 рр.), що можна пояснити діагностикою деяких УВС в періоді новонародженості, а деяких – до року життя.

Щороку в Україні народжується близько 4 тисяч дітей з УВС [1-3, 5]. Поширеність уродженої патології системи кровообігу в дітей у 2014 р. становила 60 360 осіб віком до 18 років, або 7,95 на 1000 дітей [2]. Аналіз щорічної динаміки захворюваності на УВС у дітей в Україні показав тенденцію до зростання показника (2005 р. – 5947 осіб, 2006 р. – 7066, 2007 р. – 7343, 2008 р. – 7794, 2009 р. – 8927, 2010 р. – 9159, 2011 р. – 10 756, 2012 р. – 10 751, 2013 р. – 11 032, 2014 р. – 9882). Природний перебіг УВС є несприятливим та супроводжується високою летальністю без своєчасної кардіохірургічної допомоги [1-3, 5]. У Чернівецькій області траплялося нерівномірне зростання та спад УВС упродовж періодів спостереження, що потребує подальшого вивчення.

Висновки.

У Чернівецькій області у плодів за періоди спостереження виявлено поширеність УВС 1,47‰ (2000-2009 рр.) та 1,42‰ (2010-2019 рр.), у новонароджених – 3,8‰ (2000-2009 рр.) та 5,07‰ (2010-2019 рр.) та в дітей одного року – 7,99‰ (2000-2009 рр.) та 7,76‰ (2010-2019 рр.), що можна пояснити діагностикою деяких УВС в періоді новонародженості, а деяких – до року життя.

Динаміка частот УБР у новонароджених носила характер синусоїди з найвищим показником у 2002 р. (44,11‰). Найнижчий показник поширеності трапився у 2000 році – 20,77‰. Найвища поширеність УВС трапилася у 2008 році (7,66‰), а найнижча – у 2000 році (0,78‰).

У дітей першого року життя встановлено нерівномірний розподіл УБР на території Чернівецької області. Визначено райони (м.Чернівці та Вижницький район) з найбільш високою частотою прогностично несприятливих

уроджених аномалій, що ймовірно, зумовлено як доступністю діагностики і якістю реєстрації.

Список літератури

1. Богута Л.Ю., Руденко Н.М., Ємець І.М. Хірургічне лікування вроджених вад серця у дітей першого року життя. *Современная педиатрия*. 2013. N7. С. 145-147. [Boguta LYu, Rudenko NM, Smets' IM. *Xirurgichne likuvannya vrodzhenikh vad sertsya u ditey pershogo roku zhittya. Sovremennaya pediatriya*. 2013; 7: 145-147. (In Ukrain).].
2. Волосовець О.П. Стан надання медичної допомоги дітям із кардіо-ревматологічною патологією. *Здоров'є ребенка*. 2015. N5. С. 125-135. [Volosovets' OP. Stan nadannya medichnoї dopomogi dityam iz kardio-revmatologichnoyu patologіeyu. *Zdorov'ye rebenka*. 2015; 5: 125-135. (In Ukran).].
3. Ємець І.М., Руденко Н.М., Воробйова Г.М. Транспозиція магістральних судин (клініка, діагностика, лікування). Тернопіль: Укрмедкнига; 2012. [Smets' I.M., Rudenko N.M., Vorobyova G.M. *Transpozitsiya magistral'nikh sudin (klinika, diagnostika, likuvannya)*. Ternopil': Ukrmedkniga; 2012. (In Ukrain).].
4. Лебідь І.Г. Поширеність природжених вад серця і магістральних судин у дорослих // *Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія*. 2017. N1. С.6-12. Lebid' I.G. *Poshirenist' prirodzhenikh vad sertsya i magistral'nikh sudin u doroslikh. Kardiokhirurgiya ta interventsiyna kardiologiya*. 2017; 1: 6-12. (In Ukrain).].
5. Сіромаха С.О., Руденко К.В., Залевський В.П. Досвід лікування критичних природжених вад серця та спричинених ними критичних станів як елемент невідкладної або екстреної кардіохірургії. *Вісник серцево-судинної хірургії*. 2014. N22. С. 320-325. [Siromakha SO, Rudenko KV, Zalevs'kiy VP. *Dosvid likuvannya kritichnikh prirodzhenikh vad sertsya ta sprichinenikh nimi kritichnikh staniv yak element nevidkladnoї abo ekstrenoi kardiokhirurgii. Visnik sertsevo-sudinnoї khirurgii*. 2014; 22: 320-325. (In Ukrain).].
6. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF. et al. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust*. 2012; 197(3): 155–159. doi: 10.5694/mja12.10811
7. Bourdial H, Jamal-Bey K, Edmar A, et al. Congenital heart defects in La Réunion Island: A 6-year survey within a EUROCAT-affiliated congenital anomalies registry. *Cardiol Young*. 2012; 22(5): 547–557. doi: 10.1017/S1047951112000054
8. Dadvand P, Rankin J, Shirley MDF, et al. Descriptive epidemiology of congenital heart disease in Northern England. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009; 23: 58–65. doi: 10.1111/j.1365-3016.2008.00987.x
9. Ekure EN, Kalu N, Sokunbi OJ, et al. Clinical Epidemiology of Congenital Heart Disease in Nigerian Children, 2012-2017. *Birth Defects Res*. 2018;110(16):1233-1240. doi: 10.1002/bdr2.1361
10. Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, et al. Mortality Resulting From Congenital Heart Disease Among Children and Adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010; 122(22): 2254-2263. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947002
11. Leirgul E, Fomina T, Brodwall K, et al. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994–2009 A nationwide study. *Am Heart J*. 2014; 168(6): 956-964. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.030
12. Liu Y, Chen S, Zühlke L. et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019; 48(2): 455-463. doi: 10.1093/ije/dyz009
13. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS. et al. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation*. 2014; 130(9): 749-756. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008396
14. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R. et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007; 115(2): 163–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224
15. Moller JH, Taubert KA, Allen HD. et al. Cardiovascular health and disease in children: current status. A Special Writing Group from the Task Force on Children and Youth, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89(2): 923–930. doi: 10.1161/01.cir.89.2.923
16. Ng B, Hokanson J. Missed congenital heart disease in neonates. *Congenit Heart Dis*. 2010; 5(3): 292-296. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00418.x
17. Nikyar A, Nikyar Z, Nikyar H. Repetitive Delay in Diagnosis of Ventricular Septal Defect. *Iran J Pediatr*. 2011; 21(4): 526-529.
18. Nkoke C, Lekoubou A, Yonta EW, et al. Shone's anomaly: A report of one case in sub-Saharan Africa. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014; 4(6): 495-498. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.12.04
19. Otaigbe BE, Tabansi PN. Congenital heart disease in the Niger Delta region of Nigeria: A four-year prospective echocardiographic analysis: Cardiovascular topic. *Cardiovasc J Afr*. 2014; 25(6): 265-268. doi: 10.5830/CVJA-2014-055
20. Qu Y, Liu X, Zhuang J. et al. Incidence of congenital heart disease: The 9-year experience of the guangdong registry of congenital heart disease, China. *PLoS One*. 2016; 11(7):e0159257. doi: 10.1371/journal.pone.0159257
21. Van der Linde D, Konings EE, Slager MA. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
22. Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*. 2001; 85(4): 438-443. doi: 10.1136/heart.85.4.438
23. Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93(1): F33–F35. doi: 10.1136/adc.2007.119032

*Салмин Р.М., Салмина А.В., Воробей В.Ю., Санталова Н.А.
УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Беларусь*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОЛИПОВ ПЯМОЙ КИШКИ

MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF THE PATHOGENESIS OF COLORECTAL CANCER

*Grodno State Medical University,
Republic of Belarus, Grodno*

Введение. Полип – это доброкачественная эпителиальная опухоль, представляющая из себя образование на ножке или широком основании, которая возвышается над слизистой оболочкой. Целью работы являлось изучение молекулярно-генетических механизмов патогенеза полипов прямой кишки. Исследование выполнялось теоретически, посредством анализа научных статей, касающихся темы патогенеза полипов толстой кишки, опубликованных в последних выпусках известных научных журналах. В результате исследования установлено, что в патогенезе полипов прямой кишки можно выделить 2 основных механизма: хромосомная нестабильность и микросателлитная нестабильность. Хромосомная нестабильность (CIN) – патогенетический путь, реализация которого заключается в нарушении супрессорных механизмов. Данный путь канцерогенеза включает в себе, как активацию, так и инактивацию следующих генов: APC, KRAS, BRAF, SMAD2/4(DCC), p53. Второй механизм развития полипов прямой кишки связан с развитием микросателлитной нестабильности. Микросателлитная нестабильность (MSI) – фенотип, который характеризуется повышенной вероятностью возникновению мутаций в результате нарушения системы репарации неспаренных оснований ДНК. К системе репарации относятся следующие гены: MSH2, MSH6, MSH3, MLH1, PMS2. Данный механизм связан с инактивацией генов системы репарации ДНК (Mismatch Repair system - MMR). Таким образом развитие полипов прямой кишки является многостадийным полиэтиологическим процессом, в развитии которого первостепенную роль играют ряд генов, мутации которых приводят к накоплению этих отклонений, дифференцировке эпителиальных клеток.

Ключевые слова: полипы, хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность.

Key words: polyps, chromosomal instability, microsatellite instability.

Введение:

Фундаментальное понимание патогенеза полипов прямой кишки основано на элегантном и классическом докладе Фогельштейна и Фирона.^[1] В этой модели приобретенные генетические мутации, приводящие к увеличению функции онкогенов или потере функции в генах-супрессорах опухолей, обеспечивают селективное преимущество роста клонов клеток.^[2] Экспансия этих клонов-клеток инициирует трансформацию нормального эпителия толстой кишки в доброкачественные новообразования или полипы.

Цель работы: изучить особенности молекулярно-генетических механизмов в развитии полипов прямой кишки, пути и стадии его развития, а также непосредственную роль генетических отклонений в их патогенезе.

Материалы и методы исследования: Нами проведен анализ ряда научных статей опубликованных в известных научных журналах. Дата выхода статей не превышает 10 лет.

Результаты и обсуждения:

Полип – это доброкачественная эпителиальная опухоль, представляющая из себя образование на ножке или широком основании, которая возвышается над слизистой оболочкой. Наиболее часто полипы встречаются в возрасте 40-60 лет.

Чаще встречаются одиночные полипы, реже групповые и множественные и в единичных случаях встречается диффузный полипоз.

Классификация полипов.

1) По количеству: одиночные, групповые и множественные.

2) По форме: на ножке (похожие на гриб), на широком основании (похожие на губку), в форме гроздей.

3) По типу строения: железистые (аденоматозные), железисто-ворсинчатые, ворсинчатые, гиперпластические (зубчатые), гамартоматозные, фиброзные.

Железистые (аденоматозные) полипы представляют собой гиперплазию слизистой в виде образования на ножке или на широком основании, имеющие плотную консистенцию, смещаемые вместе со слизистой оболочкой. Эндоскопически аденомы могут быть классифицированы как ножчатые, сидячие, плоские или депрессивные. Микроскопически эти полипы классифицируются по их железистому строению: трубчатые, ворсинчатые или тубуловиллезные. Основным признаком малигнизации аденомы является дисплазия, гиперхроматоз, увеличение ядер, полиморфизм.

Железисто-ворсинчатые полипы представляют собой переходную форму, которые сочетают в себе признаки железистых и ворсинчатых новообразований. Способны малигнизироваться с высокой вероятностью.

Ворсинчатые полипы – это аденомы, имеющие дольчатое либо сосочковое строение, с выраженным экзофитным ростом. Достигая крупных размеров, ворсинчатые аденомы делятся на узловатую и стелющуюся. Узловатая аденома представляет собой экзофитный узел на широком и коротком основании либо на ножке. Стелющуюся аденома – ворсинчатые разрастания располагающаяся на поверхности слизистой плоско, почти циркулярно, имеет красноватый цвет из-за большого количества кровеносных сосудов в строме кишки. Гистологически выделяют несколько типов ворсинчатых полипов: 1) *Пролиферирующие* – характеризуется эпителием с выраженными признаками пролиферации. Клетки располагаются скученно, близко друг к другу, буквально наслаиваются друг на друга, без контура с яркими окрашенными ядрами, расположенные в несколько рядов. 2) *Гиперплазиогенные* – очаговые гиперплазии аденоматозных полипов, без каких-либо других изменений. 3) *Малигнизированные* – полноценные опухоли с раковыми клетками.

От нормальной слизистой оболочки прямой кишки, ворсинчатая опухоль отделена точной контурной линией. Ворсинчатые полипы наиболее частая форма аденом, способная малигнизироваться в рак.

Зубчатые полипы – мелкие, слегка возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки образования, мягкой консистенции и обычного цвета. При микроскопическом исследовании данных полипов эпителий пилообразно извитой с уменьшенным количеством бокаловидных клеток, гиперхромией ядер и обилием митозов. Зубчатые полипы могут быть классифицированы по гистологическому виду на микровезикулярные, бокаловидно-клеточные и наименее распространенные варианты с низким содержанием муцина. Данные аденомы редко малигнизуются в рак.

Ювенильные (кистозные) – крупные, плотные, гладкие, ярко-красного цвета, свисающие в просвет кишки на длинной ножке. Гистологически ювенильные полипы характеризуются заполненными слизью, кистозно-расширенными железами с обильной и расширенной собственной пластинкой, которая обычно инфильтрирована воспалительными клетками, часто эозинофилами. При микроскопии обнаруживаются кистозно-гранулирующие полипы, выстланные кишечным эпителием и содержащие слизистый секрет. Очень редко малигнизуются.

Фиброзные полипы представляют собой соединительнотканное образование с большим количеством расширенных сосудов в строме. При микроскопии отмечается воспалительная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами и

лимфоидными элементами, иногда может наблюдаться отек, обилие лимфатических сосудов с расширенными просветами^[31].

Патогенез полипов

В патогенезе полипов можно выделить 2 основных механизма:

- 1) Хромосомная нестабильность;
- 2) Микросателлитная нестабильность.

Хромосомная нестабильность (CIN) – патогенетический путь, реализация которого заключается в нарушении супрессорных механизмов. Частота хромосомной нестабильности достигает 80% в патогенезе полипов прямой кишки. Хромосомная нестабильность включает в себя хромосомную амплификацию, трансформацию, анеуплоидию, потерю гетерозиготности. В этом случае карцинома развивается из аденомы. Данный путь канцерогенеза включает в себе, как активацию, так и инактивацию следующих генов: APC, KRAS, BRAF, SMAD2/4(DCC), p53^[3,51].

Хромосомная нестабильность развивается в несколько стадий:

На начальном этапе происходит гиперпролиферация нормального эпителия толстой кишки. Это происходит за счет мутации в гене APC (adenomatous polyposis coli), расположенный на длинном плече 5-й хромосомы в локусе 5q21. Это приводит к первому идентифицируемому гистологическому поражению, вовлеченному в формирование CRC, - аберрантному криптофокусу. Инактивация APC приводит к усилению регуляции бескрылой/Wnt β-катениновой сигнализации, вытесняя β-Катенин в ядро, где он активирует факторы клеточной пролиферации, такие как протоонкоген CMYC и циклин D1. Мутации в APC приводят к постоянному дисбалансу, благоприятствующему делению клеток, а не их гибели.

Вторым этапом генетических процессов, являются мутации KRAS или p53.

KRAS-это онкоген, который является членом нисходящего сигнального пути рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Он сигнализирует через BRAF, чтобы активировать митоген-активированный белковый путь киназы (MAP), индуцируя пролиферацию клеток и ингибируя апоптоз. При нарушении регуляции гена KRAS, либо его мутации, нарушается процесс дезактивации и переход в неактивную ГДФ-форму. Он остается постоянно во «включенном» состоянии, т.е. в ГТФ-форме, что приводит к непрерывной передаче сигнала в ядро и, следовательно, к клеточной пролиферации. После мутации в гене KRAS, сигнал передается на ген BRAF. BRAF – серин/треонин регулируемая киназа. Мутация этого гена приводит к его постоянной стимуляции и передает стимулы по RAS/RAF/MARK-сигнальному пути в ядро, приводящее к клеточной пролиферации и перерождению ранних аденом в промежуточную.

1) На третьей стадии происходит мутации, а именно аллельные делеции гена DCC (detected in colorectal cancer), расположенный на 18-й хромосоме. Повреждение гена приводит к ослаблению адгезии клеток, снижению экспрессии адгезивных рецепторов, что увеличивает способность к распространению (метастазированию) клеток. На этой стадии промежуточные аденомы преобразуются в поздние аденомы. Также могут наблюдаться мутации в генах SMAD4/2^[5].

Второй механизм развития колоректального рака связан с развитием микросателлитной нестабильностью.

Микросателлитная нестабильность (MSI) – фенотип, который характеризуется повышенной вероятностью возникновения мутаций в результате нарушения системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Данный механизм связан с инактивацией одного или нескольких генов системы репарации ДНК (Mismatch Repair system - MMR). Репарация неспаренных оснований (MMR) является одним из видов эксцизионной репарации, которая приводит к исправлению ошибок между некомплементарными основаниями, возникающие при скольжении ДНК-полимеразы во время репликации. Таким образом, выполняются функции поддержания целостности генома и супрессии опухоли^[5].

К системе репарации относятся следующие гены: MSH2, MSH6, MSH3, MLH1, PMS2. Основным белком-инициатором системы MMR является MSH2, который обнаруживает ошибку в структуре нити ДНК и в зависимости от повреждения образует гетеродимеры с MSH6 или MSH3. Для коррекции мисмэтча используется MSH6, а для исправления ПДВ (петли делеции/вставки) - MSH3^[4].

Гетеродимер MSH2+MSH6 (Mut α) формируется на нити ДНК в месте локализации ошибки и распознает несоответствие оснований и ПДВ, содержащих 1 или 2 непарных нуклеотида. Гетеродимер MSH2+MSH3 (Mut β) – распознает ПДВ протяженностью от 2 до 10 нуклеотидов.

После связывания Mut α с мисмэтчем происходит обмен АДФ на АТФ и Mut α превращается в «скользящий зажим», а после присоединения к себе Mut α (MLH1+PMS2), весь комплекс начинает перемещаться вдоль оси ДНК до того, пока не встречает еще один комплекс белков PCNA (proliferating cell nuclear antigen). PCNA представляет собой кольцеобразный гомотример, имеющий две различные поверхности. На ДНК загружается с помощью RFC (replication factor C) с 3'-конца от ближайшего разрыва и всегда одной и той же стороной. На 3'-субстрате это приводит к активации скрытой эндонуклеазной активности Mut α , он будет разрезать только одну нить ДНК и образовывать дополнительные разрывы по обе стороны от мисмэтча.

На этапе удаления мисмэтча или ПДВ в процесс подключается экзонуклеаза (Exo1). Exo1 загружается на разрывы активированным комплексом Mut α /Mut α и образует пробелы в нити ДНК. Восстановление структуры дочерней нити ДНК выполняет ДНК-полимераза (pol δ). Для фиксации pol δ на цепи необходимы комплексы PCNA и RFC. Завершается процесс MMR соединением концов сахарофосфатного остова репарированной дочерней нити и образованием фосфодиэфирной связи. Осуществляется это с помощью ДНК-лигазы. Таким образом, происходит устранение ошибок в нитях ДНК во время репликации. Поэтому мутации генов системы MMR, приводящие ее к инактивации, т.е. нарушению репарации неспаренных оснований и возникновению ошибок репликации, способствуют накоплению мутаций в геноме со значительно большей скоростью, чем в нормальном состоянии. При этом образуются микросателлиты (участки ДНК, состоящие из повторяющихся фрагментов длиной от 1 до 6 нуклеотидов), способствующие быстрому росту полипов^[1, 2, 6].

Вывод

1) Таким образом развитие полипов прямой кишки является многостадийным полиэтиологическим процессом, в развитии которого первостепенную роль играют ряд генов, мутации которых приводят к накоплению этих отклонений, дифференцировке эпителиальных клеток.

2) Известные механизмы патогенеза полипов требуют адаптации в клинической практике путем разработки методов персональной генетической диагностики, наблюдения и лечения у пациентов с доброкачественными новообразованиями толстой кишки в целях эффективной профилактики онкологических заболеваний толстой кишки.

Список литературы

1. Л. О. Гуцол, И. Э. Егорова, С. Ф. Непомнящих, Л. Н. Минакина, М. В. Ясько. Репарация неспаренных оснований и петель делеции/вставки ДНК у эукариот. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2016, том 1, №3 (109), часть 1; с.72-76.
2. О. И. Кит, Д. И. Водолажский. Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике // Молекулярная биология, 2015, том 49, № 4, с. 531-540.
3. Е. А. Лаптева, И. В. Козлова, Ю. Н. Мясина, А. Л. Пахомова. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 252-259.
4. Д. М. Пасевич, С. А. Сушков, В. М. Семенов. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований толстой кишки. Новости хирургии, том 24, 2016: 184-191.
5. М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин. Роль микросателлитной

нестабильности при раке толстой кишки. Онкологическая колопроктология 3, 2012. С. 19-24.

6. А. С. Цуканов, Ю. А. Шельгин, Д. А. Семенов, Д. Ю. Пикунов, А. В. Поляков. Синдром Линча. Современное состояние проблемы. Научные обзоры. С. 11-18.

7. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014;2(1):1-15.

8. Coen Laurens Klos, Сехар Дхармараджан. Polyp Genetics. Clin Colon Rectal Surg 2016; 29(04): 289-295

9. Г.М. Бутрович, Е.Д. Мирлина, И.Г. Хабарова, О.А. Вострюхина. Неинвазивная диагностика колоректального рака: молекулярно-генетический анализ фекальной днк. Учебные записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова, том 21 №3-2014.

Список литературы

1. L. O.Gucol, I. E. Egorova, S. F. Nepomnyashchih, L. N. Minakina, M. V. YAs'ko. Reparaciya nesporenyh osnovanij i petel' delecii/vstavki DNK u eukariot. Byulleten' VSNC SO RAMN, 2016, tom 1, №3 (109), chast' 1; s.72-76.

2. O. I. Kit, D. I. Vodolazhskij. Molekulyarnaya biologiya kolorektal'nogo raka v klinicheskoj praktike // Molekulyarnaya biologiya, 2015, tom 49, № 4, s. 531-540.

3. E. A. Lapteva, I. V. Kozlova, YU. N. Myalina, A. L. Pahomova. Polipy tolstoj kishki: epidemiologiya, faktory riska, kriterii diagnostiki, taktiki vedeniya (obzor) // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013. T. 9, № 2. S. 252-259.

4. D. M. Pasevich, S. A. Sushkov, V. M. Semenov. Molekulyarno-geneticheskie aspekty zlokachestvennyh novoobrazovanij tolstoj kishki. Novosti hirurgii, tom 24, 2016: 184-191.

5. М. YU. Fedyanin, А. А. Tryakin, S. А. Tyulyandin. Rol' mikrosatellitnoj nestabil'nosti pri rake tolstoj kishki. Onkologicheskaya koloproktologiya 3, 2012. S. 19-24.

6. А. S. Cukanov, YU. А. SHelygin, D. А. Semenov, D. YU. Pikunov, А. V. Polyakov. Sindrom

Lincha. Sovremennoe sostoyanie problemy. Nauchnye obzory. S. 11-18.

7. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014;2(1):1-15.

8. Coen Laurens Klos, Сехар Дхармараджан. Polyp Genetics. Clin Colon Rectal Surg 2016; 29(04): 289-295.

9. G. M. Butrovich, E. D. Mirlina, I. G. Khabarovsk, O. A. Vostryukhina. Non-invasive diagnosis of colorectal cancer: molecular genetic analysis of fecal DNA. Educational notes in medical University they. I. p. Pavlov Academy, volume 21, n. 3-2014.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Об авторах / About the authors:

Салмин Роман Михайлович / RomanSalmin, , ORCID: 0000-0002-6625-8499; к.м.н., ассистент 1-й кафедры хирургических болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; тел.: +375 29 783 95 37;

Салмина Анастасия Владимировна / Anastasiya Salmina - ассистент кафедры нормальной анатомии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», ЛОР-врач, тел.: +375 29 783 95 37, +375 29 780 91 73;

Санталова Наталья Анатольевна/ NataliaSantalova, тел.+375447597667, студент 4 курса, лечебного факультета, учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»;

Воробей Владислав Юрьевич / VladislavVorobei, тел. +375292660305, студент 4 курса, лечебного факультета, учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»;

Shutov A.B.*Sochi state university, Russian Federation, Sochi city, the teacher***Korney C. V.***Center of medical preventive maintenance, ГБУЗ МЗКК,
Russian Federation, Sochi city, the doctor on sports medicine***Matskanjuk A.A.***Sochi state university, Russian Federation, Sochi city, cand.tech.sci.,
the senior lecturer of faculty of information technologies*

ROLE OF THE CENTERS OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN MANAGEMENT OF THE INTIMATE RHYTHM AT PERFORMANCE OF STANDARD PHYSICAL ACTIVITY

Шутов Анатолий Борисович*Сочинский государственный университет,
Российская Федерация, г.Сочи,
преподаватель***Корней Кирилл Васильевич***Центр медицинской профилактики, Российская Федерация,
ГБУЗ МЗКК, г.Сочи, врач по спортивной медицине***Мацканюк Алексей Алексеевич***Сочинский государственный университет, Российская Федерация,
г.Сочи, канд. тех. наук, доцент кафедры информационных технологий*

РОЛЬ ЦЕНТРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В УПРАВЛЕНИИ СЕРДЕЧНЫМ РИТМОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СТАНДАРТНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Abstract. After performance of 20 knee-bends and in 1 minute of rest at surveyed were measured R-R intervals of the electrocardiogram. The method of share tendencies in harmonics R-R intervals had been allocated 9 levels of hierarchy of tendencies and harmonics. The analysis of parameters of share tendencies in multilevel hierarchy has allowed to reveal a subordination in control centre's of an intimate rhythm, the order which depends from early, or the late period of restoration after physical activity. So, right after 20-ти knee-bends the dominating role in regulation of a rhythm belonged to the respiratory center, and through 1 minutes of rest the proponent role has passed to kernels of a wandering nerve.

Аннотация. После выполнения 20 приседаний и через 1 минуту отдыха у обследуемого измерялись R-R интервалы электрокардиограммы. Методом доленых тенденций в гармониках кардиоинтервалограммы были выделены 9 уровней иерархии тенденций и гармоник. Анализ показателей доленых тенденций в многоуровневой иерархии позволил выявить субординацию в центрах управления сердечным ритмом, порядок который зависит от раннего, или позднего периода восстановления после физической нагрузки. Так, сразу после 20-ти приседаний доминирующая роль в регуляции ритма принадлежала дыхательному центру, а через 1 мин. отдыха доминантная роль перешла к ядрам блуждающего нерва.

Keywords: *Rhythms of heart, a harmonic, vegetative nervous system, hierarchy of management, antagonism, variability, statistical methods, the share tendency, adaptation.*

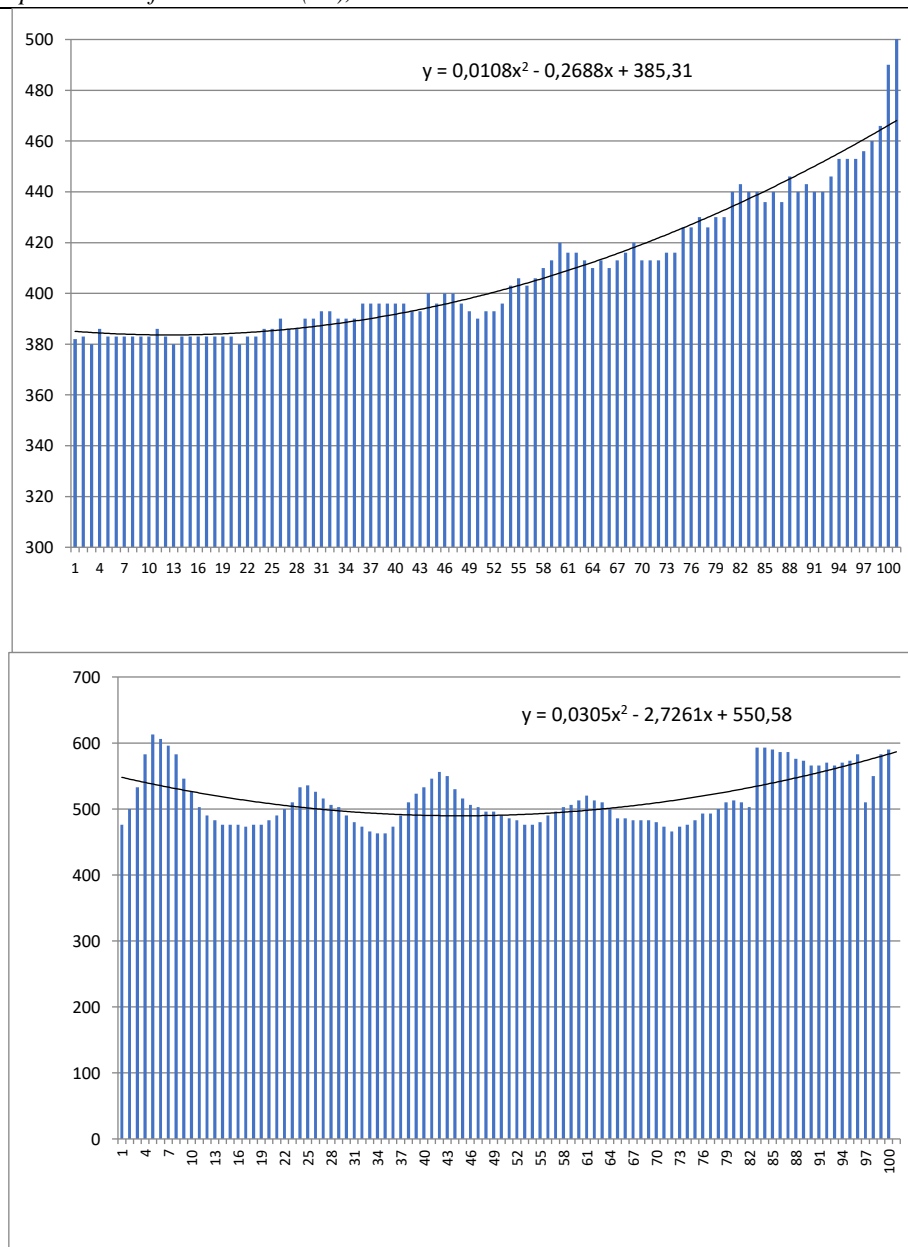
Ключевые слова: *ритмы сердца, гармоники, вегетативная нервная система, иерархия управления, антагонизм, вариабельность, статистические методы, доленая тенденция, адаптация.*

Многообразные влияния на вариабельность сердечного ритма (ВСР), включая нейрогуморальные механизмы высших вегетативных центров, обуславливают нелинейный характер изменений сердечного ритма. Для описания этих тенденций требуется использование специальных методов. В нашей стране и за рубежом развитию этих методов уделяется большое внимание (Goldberger A., 2016; Козупица Г.С. 2000; Флейшман А.Н. 2011).

Для описания нелинейных свойств вариабельности применялись, кластерный спектральный анализ, экспонента Ляпунова, энтропия Шеннона [6,26] и др. Все эти методы в

настоящее время представляют лишь исследовательский интерес и их практическое применение ограничено.

Представленные на графиках кардиоинтервалограммы (КИГ) тенденции и гармоники (Рис.1), в геометрическом методе исследований ритма сердца R-R интервалы электрокардиограммы (ЭКГ) подвергаются ранжированию [2]. В спектральном методе, путем просивания R-R интервалов через специальные окна, выделяются высокие, средние и низкие интервальные частоты из которых затем формируются отдельные динамические ряды [12].



а) сразу после нагрузки б) после 1 мин. отдыха
 Рис.1 Графики КИГ после выполнения 20-ти приседаний.

В динамическом ряде КИГ, представленном на графике (Рис. 1 б)), мы видим, что частота пульса через 1 мин. отдыха после нагрузки приходит в норму. На графике просматриваются симпатические и парасимпатические влияния центров вегетативной нервной системы (ВНС), которые составляют дыхательные волны. На графике (Рис. 1 а)) стремительное восстановление пульса после нагрузки характеризуют парасимпатические влияния, которые сопровождаются увеличением R-R расстояний в электрокардиограмме (ЭКГ).

Показатели колеблемости в R-R расстояниях ЭКГ можно разделить на относительные и на абсолютные. Показатели абсолютной величины колебаний могут представлять разность между наибольшим и наименьшим значением от абсолютной величины отклонений от тренда. Однако, общепринято, что основной, наиболее

правильной мерой оценки колеблемости ряда является среднее квадратическое отклонение, показатель которого может приобретать положительные и отрицательные значения [9].

Представленную на графиках динамику (Рис.1), в классификации временных рядов относятся к разряду хаотичных отклонений, из которых выделяют иерархию тенденций и колеблемости, где наблюдаемая сложная структура связи этих показателей в различных временных интервалах может носить характер взаимозаменяемости [5,13].

В вышеописанных методах устранение разности различий между последовательно идущими R-R интервалами [2,12,8] не позволяют определить энтропийные характеристики сердечного ритма [26,6,24]. В результате чего в структуре управления ритмом сердца теряется последовательная передача многофакторных

влияний.

Оценка многофакторных влияний центров ВНС на ритм сердца, в предлагаемом методе долевых тенденций основана на использовании теории накопительной вариабельности [9]. Примером накопления могут быть наблюдаемые в живых организмах физиологические изменения под воздействием факторов внешней среды, которые сопровождаются динамикой накопительного итога показателей [19,11]. В этой динамике можно выделить колеблемость и ее общую тенденцию, а отклонения от общей тенденции показателей колеблемости и будет представлять амплитудные различия [21]. Положительные и отрицательные различия могут быть выбраны и представлены отдельными

динамическими рядами [22]. Динамические характеристики накопительной вариабельности в этих рядах позволяют выявить факторные влияния, которые могут быть сравнимы с динамическим стандартом [18,28].

Эти принципы, заложенные в методе долевых тенденций, существенно отличают его от геометрических и спектральных методов анализа [23,24,25].

Чтобы определить регулирующие влияния центров ВНС на сердечный ритм, из динамики временного ряда необходимо выделить гармоник симпатических и парасимпатических влияний (Рис.2). Из фрагмента ряда КИГ мы видим, что длина R-R интервалов в ЭКГ может быть большей или меньшей.

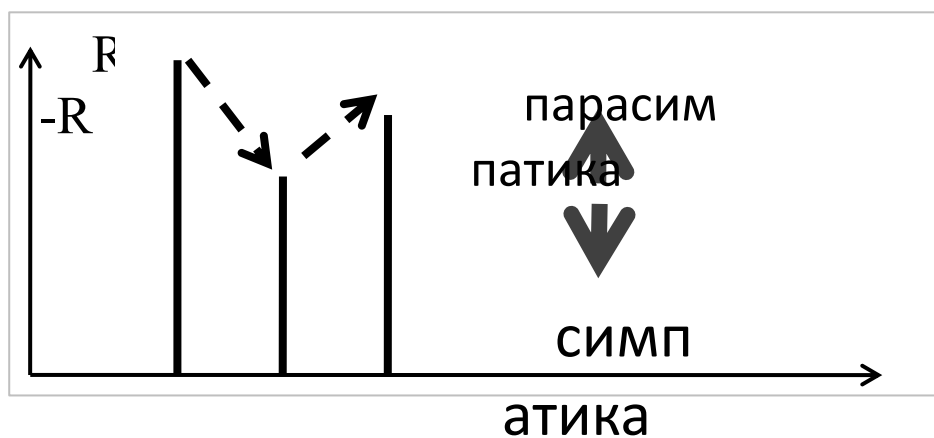
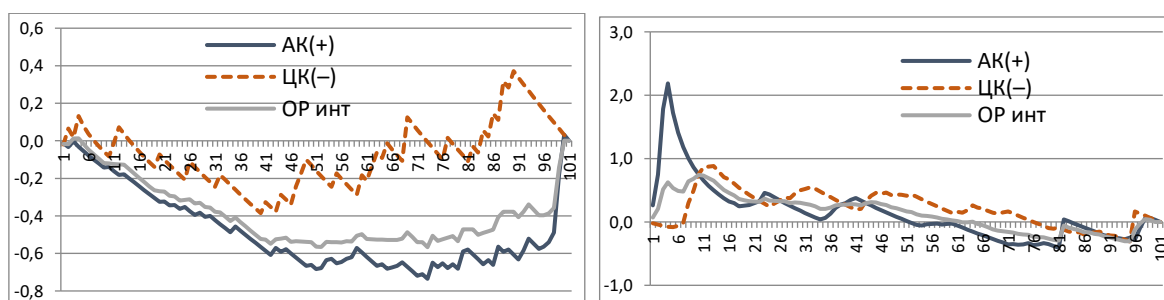


Рис.2 Долевая амплитуда в гармониках кардиоинтервалограммы:
а) и б) – влияния центров ВНС на сердечный ритм.

Уменьшение различий в последовательно идущих интервалах ряда можно увязать с симпатическими влияниями, а увеличение - с парасимпатическими влияниями (Рис.2, а и б), которые могут идти из различных центров ВНС [1].

Из показателей последовательных амплитудных отклонений в динамике R-R интервалов (Рис.3, а) и б)) можно выделить положительные и отрицательные величины, которые затем определяются в отдельные динамические ряды. После выделения в них долевых тенденций симпатические и

парасимпатические (\pm) влияния будут представлять 2-й и 3-й уровень (Рис.3 ОР_{инт} и -,+) в динамической иерархии. Ряды 3-го уровня иерархии (- и +) так же имеют характеристики тенденций и колеблемости [25]. Влияния центров ВНС в группах центрального (ЦК-) и автономного (АК+) контуров (Рис.3 а) и б)) имеют не равнозначное отношение к тренду ряда гармоник 2-го уровня (ОР_{инт}). После 1 мин. отдыха (Рис.3 б)) мы появившуюся структуру взаимозамены симпатических (ЦК-) и парасимпатических (АК+) влияний [24,28].

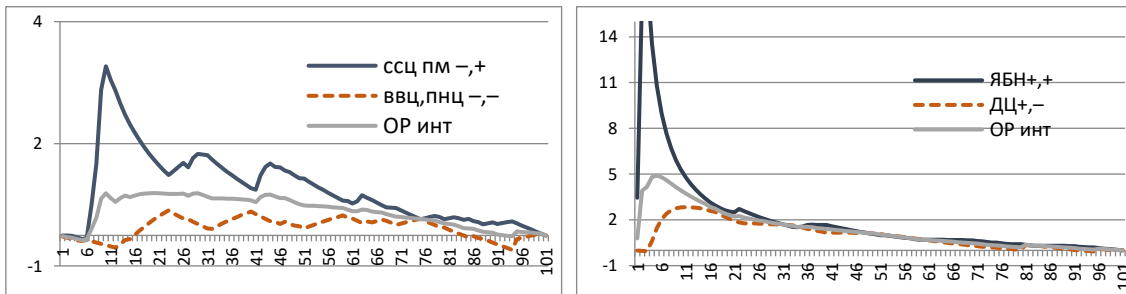


а) 20 приседаний б) через 1 мин. отдыха

Рис.3 Второй и третий уровень в иерархии динамики КИГ.

Выделение многоуровневой иерархии из временного ряда КИГ представляет многократное выделение последующих гармоник из предыдущего уровня. Так в колеблемости рядов 3-го уровня (ЦК-- и АК+) были выявлены долевые тенденции в колеблемости и в амплитудной разности (ОР_{инт}). Затем из амплитудной разности

интервалов гармоника были сформированы дополнительные ряды, состоящие из положительных и отрицательных амплитуд. В результате дробления были получены ряды (Рис.4 а) и б)), которые и представляют 5 и 6 уровни динамической иерархии [25].



а) центральный контур (ЦК) б) автономный контур (АК)

Рис. 4 Влияния центров ВНС на 5-м и 6-м уровне иерархии через 1 мин. отдыха после 20 приседаний.

На графиках Рис. 4 мы видим явные диапазонные различия влияния центров ВНС входящих в группы АК и ЦК контуров. Согласно двух контурной модели [1], из АК контура (Рис. 4 б)) исходят влияния ядер блуждающего нерва (ЯБН+,+) и влияния дыхательного центра (ДЦ+,-). А из ЦК контура (Рис. 4 а)) исходят влияния высших вегетативных центров (ВВЦ/ПНЦ--,-),) и влияния, идущие из сердечно сосудистого центра продолговатого мозга (ССЦ МП,-,-,+). Графики влияния центров АК имеют превосходящий диапазон начальных влияний, который исходит из ЯБН (Рис.4 б)), а в ЦК центрах сохраняется гармоничная взаимозаменяемость в которой преобладает активность парасимпатических

влияний, исходящих из ССЦ ПМ центра (Рис.4 а)). В представленной здесь работе на 7-9 уровнях динамической иерархии эта предположения подтвердятся в цифровых показателях.

Волновая структура тенденций накопительной вариабельности в динамике многофакторных влияний (Рис.5) может содержать как положительную, так и отрицательную активность, отражающую величину приростов в процессах накопления. Процессы в организме могут быть самые различные: рефлексные, обменные, окислительные, восстановительные, транспортные и др. Переплетения дуг той или иной формы могут представлять так же комплекса взаимочастия звеньев различных систем организма [13,15].

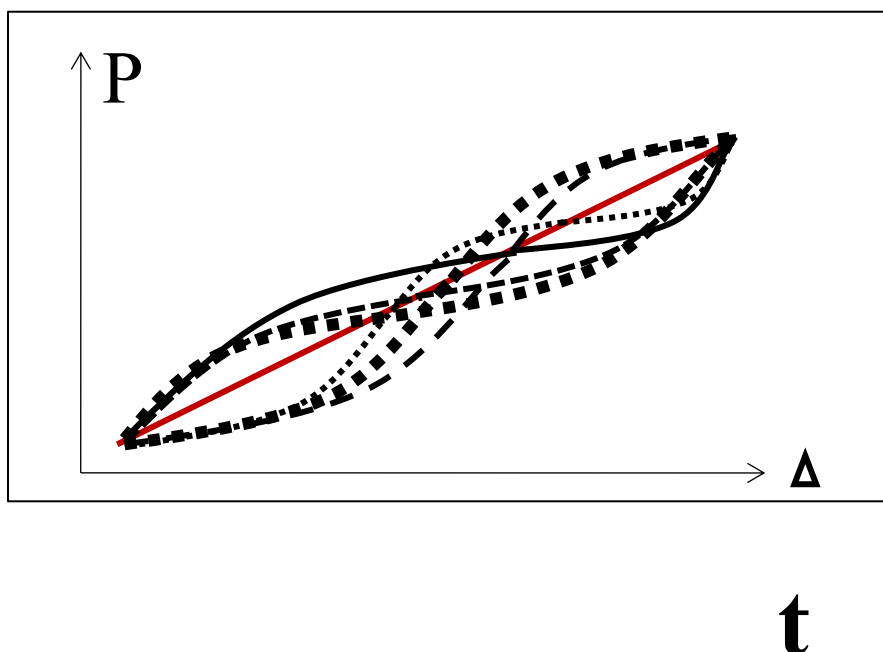


Рис. 5 Возможные формы накопительной вариабельности в сердечном ритме.

Примечание: выпуклая дуга – положительная активность, прогнутая дуга – отрицательная активность.

Выделить из временного ряда КИГ доминирующие влияния центров на сердечный ритм позволяет разложение рядов динамики на дополнительные ряды уровневой иерархии с 1-го по 9-й уровень с последующим определением тенденций долевой активности (Рис.6).

Методы исследований. После функциональной пробы Мартинэ-Кушелевского, включающую 20 глубоких приседаний [14], у обследуемого (студент Сорокин О.В., СГУТиКД, 2009г. [15]) с помощью электрокардиографа FU CARDIOSUNY C300, во втором отведении велась запись электрокардиограммы (ЭКГ). Со скоростью 50 мм/сек.. Величины R-R интервалов ЭКГ измерялись прибором автоматически и

записывались на ленте в цифровых показателях в виде таблицы. Через 1 мин. отдыха проводилась повторная запись. Графики кардиоинтервалограмм (КИГ), выстроенные по цифровым показателям, представлены на Рис.1, а) и б).

Вычисленные графики долевых тенденций до 3-го уровня иерархии представлены на Рис.3, где показаны тенденции центрального (ЦК,--) и автономного (АК,+) контуров [1]. Влияния центров, входящих в эти контуры, представлены показателями динамики 4 – 6 уровней иерархии (Рис.4), которые в данной работе подверглись дальнейшему разделению на 7 - 9 уровни иерархии. Последовательная схема выделения уровневой иерархии представлена на Рис.6.

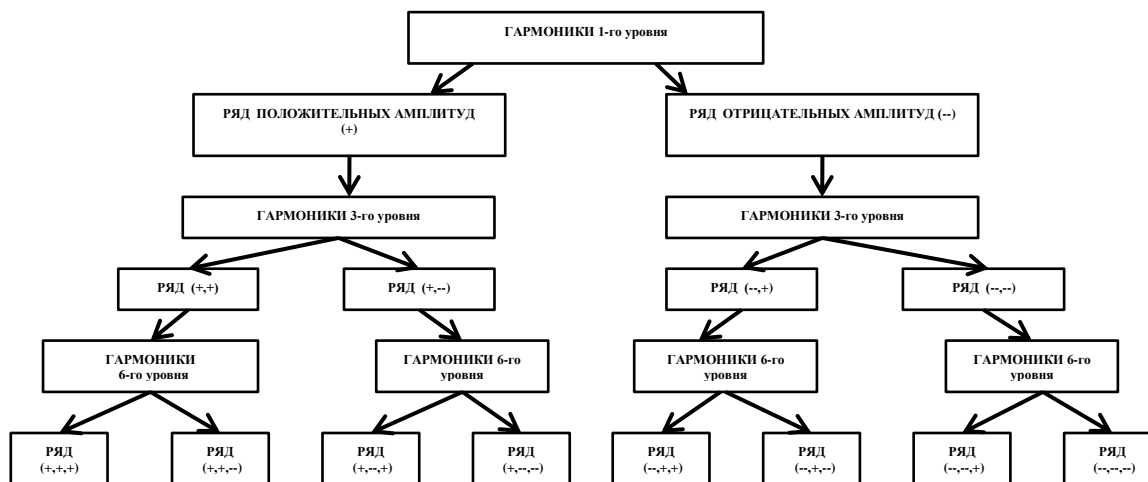


Рис. 6 Схема выделения многоуровневой иерархии в динамике электрокардиограммы.

По результатам исследований динамики на 7 - 9 уровнях иерархии по ниже представленным формулам (Табл.1) определялись показатели факторных влияний исходящих их различных центров ВНС.

В гармониках R-R интервалов ЭКГ из разности между предыдущим и последующим показателем определялась амплитуды. Согласно 2-х контурной модели [1] эти амплитуды определялись в гармониках факторных влияний ЦК и АК контуров. Далее, по такому же принципу из гармоник 1-3 уровня выделялись гармоника 4-6 уровня [25]. В последующих уровнях, а это 7-9 уровни,

определялась роль того или иного центра ВНС путем анализа его положительной и отрицательной накопительной активности на сердечный ритм. Так, например, между системными антагонистами определялась верхняя и нижняя границы (диапазон системных антагонистов - ДСА):

$$ДСА = \frac{(NB_i + NB_j)}{NB_j} - \frac{(NB_i + NB_j)}{NB_i}, \quad (1)$$

где NB_i – наибольшее значение накопительной переменности, а NB_j – наименьшее значение.

Вычисление долевых тенденций в многоуровневой иерархии.

Схема последовательных вычислений:

$$\Delta_{\pm} = C_{i+1} - C_i. \text{ Выделение амплитуд} \quad (1)$$

$$B_i = (p_i + p_{i+1}) \times \pi / \text{Arc cos } \angle \alpha. \text{ Доля прироста} \quad (2)$$

$$B_y = B_i - h_{st}. \text{ Выбор стандарта} \quad (3)$$

$$ДУУ_{ij} = B_y + B_{y+1}. \text{ Доля условного участия} \quad (4)$$

$$ДУА = \frac{ДУУ}{n-1}. \text{ Доля условной активности} \quad (5)$$

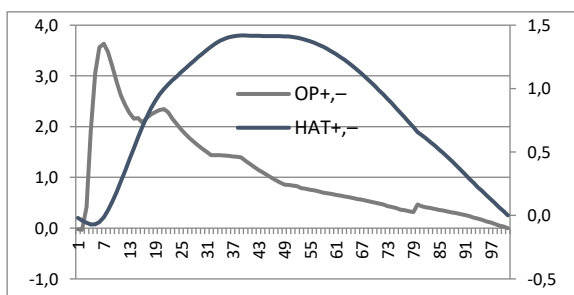
$$КЕ = ДУУ \times ДУА. \text{ Кумулятивная емкость} \quad (6)$$

$$РДС = 1 / \sqrt{\frac{\sum (ДУУ_i - ДУУ_j)^2}{n-1}}. \text{ Резерв динамического сопряжения} \quad (7)$$

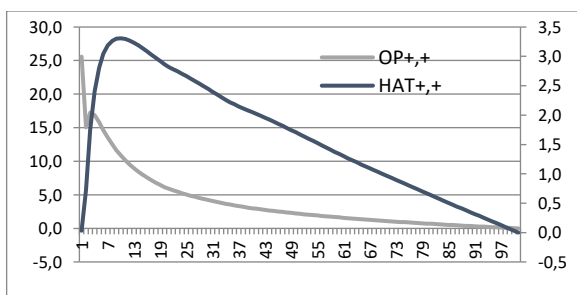
Вычисления долевых тенденций в уровне иерархии сердечного ритма определялись в одно- и двумерных вычислительных таблицах [23,24,25], составленных в программе *Excel*.

Результаты исследований и их обсуждение. В последовательно идущих R-R интервалах КИГ разница между расстояниями ($R_{i+1} - R_i$, Табл.1, формула-1) может иметь или положительную (+), или отрицательную (-) величины. В дальнейших разделениях ряда КИГ на ряды уровне иерархии принцип знаковой разницы и отображения факторных влияний сохраняется (Рис.2,3).

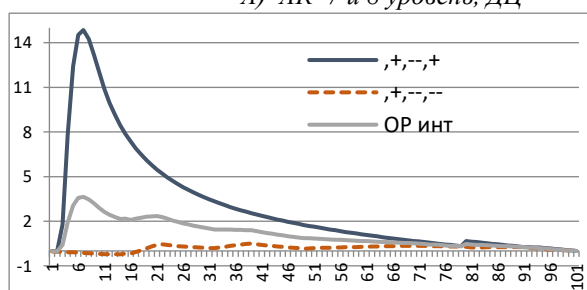
На Рис. 4 б) представлены графики влияний ЯБН И ДЦ на сердечный ритм, представленные показателем долевой тенденции (Табл.1 формула-3). Первый знак + означает принадлежность данных тенденций к АК контуру, а второй знак + определяет те центры, из которых эти влияния исходят (ЯБН). Именно эти тенденции динамики в дальнейшем подверглись дальнейшему дроблению на ряды 7-9 уровней иерархии (Рис.7 А)-В)). После удаления тенденции ряда гармоник (формула-8) на графиках (Рис.7 Б) и В)) мы видим большую диапазонную активность в тенденциях ЯБН по отношению к показателям ДЦ.



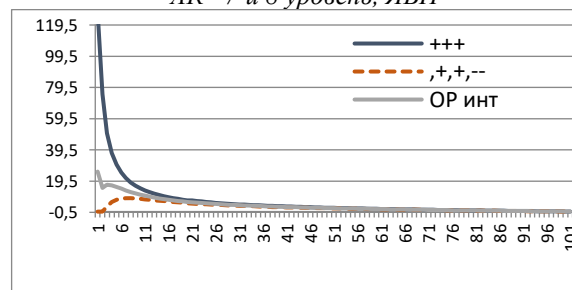
А) АК 7 и 8 уровень, ДЦ



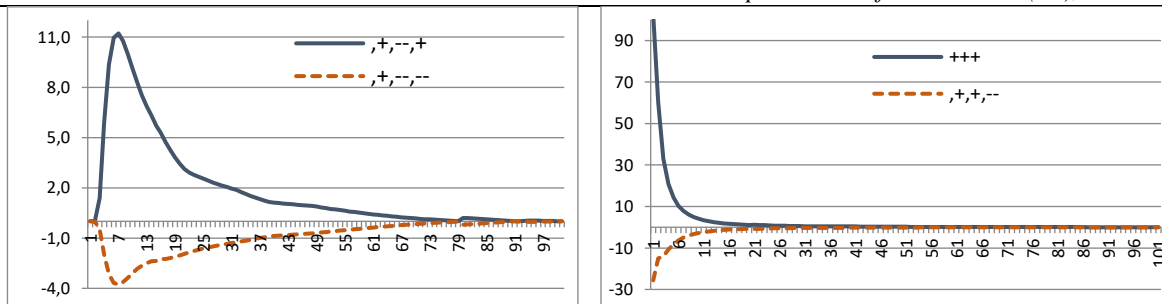
АК 7 и 8 уровень, ЯБН



Б) 8 и 9 уровень, ДЦ



8 и 9 уровень, ЯБН



В) 8 и 9 уровень, тенденция удалена

8 и 9 уровень, тенденция удалена

Рис. 7 Влияния центров автономного контура на сердечный ритм через 1 мин. отдыха после 20 приседаний.

Примечание: (+,--,+) – парасимпатические влияния, (+,--,--) - симпатические влияния; показатели графиков - (формула-3); удаление ОР_{инт} – (формула-8).

Графики, которые представлены на Рис.7 в дальнейшем были преобразованы в цифровые показатели долевых тенденций. В таблицах 2 - 5 факторные влияния на сердечный ритм представлены уровнями иерархии, где показатели КЕ (Табл.1, формула-6) ряда натуральных величин (НАТ) представляют интервальную тенденцию, а ряд гармоник (ОР_{инт}) отображает тенденцию амплитудной разности (Табл.1, формула-3). В

дальнейшем выбранные из гармоник положительные и отрицательные величины определены в отдельные ряды, которые в таблице 2 представлены отдельными строками того или иного уровня. Ячейки серого цвета отражают факторные влияния, исходящие из центров автономного контура (АК), светлые – из центров центрального контура (ЦК).

Таблица 2

ФАКТОРНЫЕ ВЛИЯНИЯ ЦЕНТРОВ ВНС НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ В УРОВНЕВОЙ ИЕРАРХИИ (тест – 20 приседаний)

Уровни иерархии	Факторное влияние	Дробление рядов	ПОКАЗАТЕЛИ КУМУЛЯТИВНОЙ ЕМКОСТИ (КЕ)						
			НАТ	ОР	(+)	(-)	под+	под-	Р
1 - 3 ур.	АК	(+)	-0,31	-15,1	-22,3		-0,90		0,23
1 - 3 ур.	ЦК	(-)	-0,31	-15,1		-0,54		9,83	0,77
4 - 6 ур.	<i>ЯБН</i>	+,+	-4,55	-11,5	3,77		28,4		0,61
4 - 6 ур.	<i>ДЦ</i>	+,-	-4,55	-11,5		-47,0		-12,0	0,39
4 - 6 ур.	<i>ССЦ ПМ</i>	-,+	7,22	-0,04	0,91		1,52		0,52
4 - 6 ур.	<i>ВВЦ/ПНЦ</i>	-, -	7,22	-0,04		-1,45		-0,85	0,48
ЯБН (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	+,+,+	-0,002	-0,77	1,50		4,42		0,55
	<i>Симп.</i>	+,+,-	-0,002	-0,77		-6,73		-2,94	0,45
ДЦ (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	+,-,+	-7,16	-20,5	4,57		44,4		0,64
	<i>Симп.</i>	+,-,-	-7,16	-20,5		-69,0		-14,27	0,36
ССЦ ПМ (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	-,+,+	-0,71	0,01	1,42		1,26		0,54
	<i>Симп.</i>	-,+,-	-0,71	0,01		-0,72		0,85	0,46
ВВЦ, ПНЦ (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	-, -, +	0,04	0,36	3,45		1,59		0,53
	<i>Симп.</i>	-, -, -	0,04	0,36		-0,26		-1,24	0,47

Долевые тенденции многоуровневой иерархии (Рис.6) в таблице 2 представлены показателями КЕ, где жирным шрифтом выделено преобладающее влияние того или иного центра. В столбце (+) выставлены парасимпатические влияния, а в столбце (-) – симпатические. Положительная активность в таблицах представлена величиной со знаком +, а отрицательная активность со знаком – (-22,3; -0,54; -47,0 и др.).

Разделение ВНС на ЦК и АК контуры, где ЦК контур в R-R интервальном ряде КИГ отвечает за долю симпатических влияний, исходящих из всех центров ВНС, а АК контур отражает влияние парасимпатических реакций. Известно, что каждый центр, входящий в эти контуры, обладает и симпатическими, и парасимпатическими влияниями [14].

Влияния центров ВНС в изначальной гармонике того или иного уровня перемешаны (Рис.6), поэтому величины КЕ в столбцах НАТ и ОР (Табл. 2 и 3) одинаковы. Дальнейшее выделение амплитудных различий между интервалами в гармониках позволяет выявить влияния, которые исходят из центров, представляющих в АК и ЦК

пары. После 20 приседаний (Табл.2) мы видим преобладание парасимпатических (+) влияний (-22,3), эти влияния исходят из АК контура и имеют форму отрицательной активности (см.Рис.3,а) и Рис.5). Наибольшая отрицательная активность отмечена в ДЦ (-47,0;-69,0).

Таблица 3

ФАКТОРНЫЕ ВЛИЯНИЯ ЦЕНТРОВ ВНС НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ В УРОВНЕВОЙ ИЕРАРХИИ (после 1 мин. отдыха)

Уровни иерархии	Факторное влияние	Дробление рядов	ПОКАЗАТЕЛИ КУМУЛЯТИВНОЙ ЕМКОСТИ (КЕ)							
			НАТ	ОР	(+)	(-)	под+	под-	Р	
1 - 3 ур.	АК	(+)	- 0,001	1,85	2,06			-0,01		0,47
1 - 3 ур.	ЦК	(-)	- 0,001	1,85			4,89		0,74	0,53
4 - 6 ур.	<i>ЯБН</i>	+,+	76,7	193,4	434,5			48,1		0,65
4 - 6 ур.	<i>ДЦ</i>	+,-	76,7	193,4		103,0		-14,1		0,35
4 - 6 ур.	<i>ССЦ ПМ</i>	-,+	17,4	15,2	58,6			14,1		0,58
4 - 6 ур.	<i>ВВЦ/ПНЦ</i>	-,-	17,4	15,2		1,53		-7,09		0,42
ЯБН (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	+,+,+	266,7	1534,4	4810,3			911,1		0,71
	<i>Симп.</i>	+,+,-	266,7	1534,4		726,7		-149,2		0,29
ДЦ (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	+,-,+	74,0	123,3	881,6			345,5		0,67
	<i>Симп.</i>	+,-,-	74,0	123,3		3,91		-83,3		0,33
ССЦ ПМ (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	-,+ ,+	33,8	122,0	385,4			73,8		0,60
	<i>Симп.</i>	-,+,-	33,8	122,0		28,1		-33,0		0,40
ВВЦ,ПНЦ (7-9ур)	<i>Парасимп.</i>	-,-,+	1,52	0,44	7,03			3,94		0,55
	<i>Симп.</i>	-,-,-	1,52	0,44		-0,97		-2,72		0,45

Через 1 мин. отдыха (Табл.3), наоборот, преобладают симпатические (-) влияния ЦК контура (4,89). Преобладающие влияния тех или иных центров в таблицах 2 и 3 выделены жирным шрифтом. В показателях столбцов (+) и (-) присутствует тенденция гармоник (Рис.3,4,7 ОР_{инт}),

а в показателях столбцов под+ и под-- эта тенденция удалена (табл.1, формула-8). Как показали результаты, представленные в таблице 4 и 5, удаление гармоник дает возможность по показателям вариабельности определить увеличение активности в тех или иных центрах.

Таблица 4

Влияние центров внс на 7 – 9 уровне динамической иерархии после 20 приседаний

Автономный контур (+)						Центральный контур (-)					
ЯБН (+,+)			ДЦ (+,-)			ССЦ ПМ (-,+)			ВВЦ,ПНЦ (-,-)		
знак	КЕ	РДС	знак	КЕ	РДС	знак	КЕ	РДС	знак	КЕ	РДС
НАТ	-	н/ор 0,24	НАТ	-7,16	н/ор 0,15	НАТ	-0,71	н/ор 0,09	НАТ	0,04	н/ор 0,22
ОР	0,002	ор/+ 0,08	ОР	-20,5	ор/+0,03	ОР	0,01	ор/+0,15	ОР	0,36	ор/+0,13
+	-0,77	+/- 0,05	+	4,57	+/- 0,02	+	1,42	+/- 0,08	+	3,45	+/- 0,07
-	1,50	ор/- 0,10	-	-69,0	ор/- 0,05	-	-0,72	ор/- 0,19	-	-0,26	ор/- 0,15
под+	4,42	+++	под+	44,4	+++	под+	1,26	+++	под+	1,59	---+
под-	-2,94	+++	под-	-14,3	+-	под-	-0,85	+-	под-	-1,24	---

P^+	0,55	+++	P^+	0,64	++	P^+	0,54	++	P^+	0,53	--+
P^-	0,45	++	P^-	0,36	+-	P^-	0,46	-+	P^-	0,47	---
HV_i	1,82	+++	HV_i	1,57	++	HV_i	1,84	++	HV_i	1,88	--+
HV_j	2,23	++	HV_j	2,76	+-	HV_j	2,19	-+	HV_j	2,13	---
ΣHV	38,20		ΣHV	104,4		ΣHV	21,0		ΣHV	23,8	
ДСА	0,41		ДСА	1,20		ДСА	0,35		ДСА	0,25	

Примечание:

РДС – сопряжение между рядами уровневой иерархии, которые разделены дробью (н/ор).

Принцип вычисления среднеквадратического отклонения, заложенный в показатель резерва динамического сопряжения (РДС), дает возможность определить наибольшую активность (Табл.1, РДС, формула-7). При высокой активности центров показатель РДС значительно уменьшается и, наоборот, при снижении активности связь между уровнями возрастает. Если сравнить эти показатели в таблице 4 и таблице 5, то можно отметить, что показатели РДС в межуровневой иерархии после 20 приседаний значительно выше (Табл.4, ЯБН, РДС 0,24; 0,08; 0,05; 0,10;), чем показатели после 1 мин.

отдыха (Табл.5, ЯБН, РДС 0,005; 0,003; 0,002; 0,009).

После 1 мин. отдыха значительно активизировались центры ЯБН (Табл.5, Р 0,71; ДСА 2,07), а так же ДЦ центры (Табл.5, Р 0,67; ДСА 1,55). При 20 приседаниях активность этих центров была значительно ниже (Табл.4, ЯБН; Р 0,55; ДСА 0,41).

Следует отметить перемещения активности. Если после 20 приседаний доминировал ДЦ (ДСА 1,20), то после 1 мин. отдыха стали доминировать ЯБН (ДСА 2,07).

Таблица 5

влияния центров ВНС на 7 – 9 уровне динамической иерархии (через 1 мин. отдыха)

Автономный контур (+)						Центральный контур (-)					
ЯБН (+,+)			ДЦ (+,-)			ССЦ ПМ (-,+)			ВВЦ, ПНЦ (-,-)		
знак	КЕ	РДС	знак	КЕ	РДС	знак	КЕ	РДС	знак	КЕ	РДС
НАТ	266	н/ор0,005	НАТ	74,0	н/ор0,03	НАТ	33,8	н/ор0,02	НАТ	1,52	н/ор0,25
ОР	1534	ор/+0,003	ОР	123	ор/+0,006	ОР	122	ор/+0,01	ОР	0,44	ор/+0,08
+	4810	+/- 0,002	+	882	+/- 0,004	+	385	+/-0,009	+	7,03	+/-0,04
-	727	ор/-0,009	-	3,91	ор/-0,013	-	28,1	ор/-0,02	-	-0,97	ор/- 0,10
под⁺	911	+++	под⁺	346	++	под⁺	73,8	++	под⁺	3,94	--+
под⁻	-149	++	под⁻	-83,3	+-	под⁻	-33,0	-+	под⁻	-2,72	---
P^+	0,71	+++	P^+	0,67	++	P^+	0,60	++	P^+	0,55	--+
P^-	0,29	++	P^-	0,33	+-	P^-	0,40	-+	P^-	0,45	---
HV_i	1,40	+++	HV_i	1,49	++	HV_i	1,67	++	HV_i	1,83	--+
HV_j	3,47	++	HV_j	3,04	+-	HV_j	2,50	-+	HV_j	2,20	---
ΣHV	424		ΣHV	277		ΣHV	143		ΣHV	36,4	
ДСА	2,07		ДСА	1,55		ДСА	0,83		ДСА	0,37	

Примечание:

РДС – сопряжение между рядами уровневой иерархии, которые разделены дробью (н/ор).

Выводы. Антагонизм, заложенный в структуру механизма обратной связи, осуществляет регуляцию работы органов и функциональных систем, замедление работы в них связывают с парасимпатическими влияниями, а ускорение – с симпатическими влияниями [13,14,15]. Антагонизм пронизывает все уровни управленческой иерархии от больших полушарий

до клеточных структур, а какой их них может быть доминантным, определяется воздействием факторов внешней и внутренней среды. Поэтому, выявленное преобладание показателя КЕ в ЦК контуре по отношению к АК контуру (Табл.3 4,84 против 2,06) после 1 мин. отдыха предполагает включение ЦК контуром нейрогенных экстракардиальных регулирующих факторов. В

результате показатели ДСА АК контура (Табл.5 2,07 и 1,55) возросли, по отношению к показателям сразу после нагрузки, в несколько раз (Табл.4 0,41 и 1,20).

Графическое представление тенденций на рисунках охватывает все уровни иерархии (1-9). Из рисунков мы видим, что гармоника сильно искажает тенденции выбранных амплитуд (+и-). Однако, многократный выбор тенденции из амплитудных рядов представляет фильтрацию, в результате которой возрастает информативность показателя накопительной вариабельности в тенденциях.

Суммирование накопительной вариабельности, которая представлена в таблицах 4 и 5 показателем диапазона (ДСА), дает возможность сделать вывод о доминировании АК контура в регуляции ритма сердца после 20 приседаний. Так, $1,20 + 0,40 = 1,60$ (см. Табл. 4 ДСА, ДЦ и ЯБН).

После 1 мин. отдыха после нагрузки, доминирующая роль АК контура в восстановлении сердечного ритма увеличилась: $2,07 + 1,55 = 3,62$ (см. Табл. 5 ДСА, ЯБН и ДЦ). А вот роль центров ВВЦ и ПНЦ АК контура в данной тестовой нагрузке и в периоде восстановления оказалась самой низкой (Табл. 4 и 5; 0,25 и 0,37).

Библиографический список

1. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. М.: Медицина, 1976. С. 161-175.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. // Ультразвуковая и функциональная диагностика – 2001. №3. – С. 108–126.
3. Дарцмелия В.А., Белкания Г.С. Типологическая характеристика гемодинамических состояний в ортостатике у здоровых лиц. // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1985. – Т.19. – № 2. – С. 26–33.
4. Катранова А.Ю. Вариабельность сердечного ритма: проблемы и перспективы. // вестник ТГУ, Т.3, вып.2, 1988 С.165-169. –URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/variabelnost-serdechnogo-ritma-problemy-i-perspektivy>
5. Иерархия тенденций и колебаний. -URL: <http://gendocs.ru/v39299/?cc=9>
6. Козупица Г.С., Ратис Ю.Л., Ратис Е.В. Информационно-энтропийная и физиологическая оценка типов морфофункциональных изменений сердца в процессе долговременной адаптации человека к физическим нагрузкам. //Теория и Практика Физической Культуры, «МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ В СПОРТЕ». 2000 №1, С.5-8.
7. Кузнецов А. А. Метод оценки вариабельности ритма сердца и его интерпретации при определении функционального состояния организма. // Биомедицинская радиоэлектроника. –

2011. - № 12. – С. 11-18.

8. Куприянова О.О., Нидеккер И.Г. Способ анализа суточной вариабельности ритма сердца. RU 2 417 741 С2, 16.07.2009.

9. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. Школа, 1980. – С. 38-39.

10. Любимов Н.Н. Многоканальная организация афферентного проведения в анализаторных системах головного мозга. Автореф. дис. д-ра биолог. наук. – М., 1969. -51 с.

11. Мацканюк А.А., Шутов А.Б. Связь структурных характеристик в иерархии динамики временных рядов живой и неживой природы. // Международный журнал гуманитарных и естественных наук, «Физико-математические науки», 2018. № 12-1 С. 149 – 159.–URL:

12. Нидеккер И.Г. Выявление скрытых периодичностей методом спектрального анализа. Дисс. Канд.физ-мат.наук. – М., ВЦАН СССР, 1986 – 131с.

13. Организация как система. Под ред. С.В. Богданова,

-URL: <http://www.standard-company.ru/standard-company6.shtml>

14. Сердечно-сосудистый центр ствола мозга.

<https://hupsy.welldocs.com/tryphonov2/terms2/cardv2.htm>

15. Судаков, К.В. Общие представления о функциональных системах организма /К.В. Судаков // Основы физиологии функциональных систем / Под ред. К.В. Судакова. - М. : Медицина, 1983. - С. 6-26.

16. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Книжное обозрение. Изв. вузов «ПНД», т. 19, № 3, 2011 УДК 612.17.017.2

<https://cyberleninka.ru/article/n/variabelnost-ritma-serdtsa-i-medlennye-kolebaniya-gemodinamiki>

17. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Спектральный анализ колебаний частоты сердцебиений: физиологические основы и осложняющие его явления.

// Российский физиол. Журн. Им. И.М. Сеченова – 1999. №85(7). – С. 893–909.

18. Шутов А.Б. Способ определения тренированности ... и устройство... для его осуществления. Патент РФ № 2010555, 5 А 61 В 5/22, 15.04.1994 // ж. Бюллетень изобретений 1994 № 7

19. Шутов А.Б., Грущенко С.В., Рубанова В.В., Лобова О.Е. Особенности качественных изменений параметров физического развития у человека. //Тез.Докл.3-й междунар.Науч.-практ.Конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы приборостроения, информатики, экономики и права», в кн. «ПРИБОРОСТРОЕНИЕ» – Москва: МГАПИ, 2000, С. 182 – 187.

20. Шутов А.Б., Сорсомотян Ж.М. Новый подход в классификации способов тренировки на основе измерений долевых соотношений

задаваемых параметров физической нагрузки. // Тез. Докл. 3-й междунар. Науч.-метод. Конф., «Проектирование инновационных процессов в социокультурной и образовательной сферах» В 2 ч. Ч 2. Сочи, СГУТиКД, 2000, С.197 – 198.

21. Шутов А.Б., Лобова О.Е., Шаповалов А.В., Остапук В.И. Мерное моделирование параметров динамического процесса в оценках экологического состояния природных факторов. // Тез. Докл. 5-й междунар. Науч.-практ. Конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы приборостроения, информатики, экономики и права», в доп. Сборнике «ИНФОРМАТИКА» – Москва: МГАПИ, 2002, С.219 – 221.

22. Шутов А.Б., Лобова О.Е., Слепцов В.В. Характеристики распределения динамических процессов в экологии. // Тез. Докл. 6-й междунар. Науч.-практ. Конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы приборостроения, информатики, экономики и права», в кн. «ЭКОНОМИКА» – Москва: МГАПИ, 2003, С.169-173.

23. Шутов А.Б. Свойства долевых тенденций в иерархии динамики временного ряда. // Известия Сочинского государственного университета, 2013. № 4-2(28). С.133-136.

24. Шутов А.Б., Семенчук В.С., Лобова О.Е., Попов Л.Д., Удовенко И.Л. Регулирующее влияние

вегетативной нервной системы в иерархии амплитудной динамики R-R интервалов электрокардиограммы у студентов при выполнении функциональных проб. // «Приволжский научный вестник», 2014. №7 (35). С.89-99.

25. Шутов А.Б., Корней К.В., Мацканюк А.А. Доминирование высших вегетативных центров центрального контура в регуляции ритма сердца при выполнении функциональных проб. // Международный журнал «ИННОВАЦИОННАЯ НАУКА» - Уфа: ООО «Аэтерна», 2020. №12 С.155 - 165.

26. Энтропия Шеннона. Теория информации в медицине. Республиканский межведомственный сборник научных работ. Отв. ред. Бондарин В.А.. Минск, «Беларусь», 1974. – 272 с.

27. Goldberger Ari L. Клиническая электрокардиография по Голдбергеру. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016, 276 с. <https://www.labirint.ru/books/537733/>

28. Shutov A.B., Matskanjuk A.A., Korney C.V. Role of the centers of the central and independent contours in regulation of the intimate rhythm at performance of standard physical activity. American Scientific Journal. "MEDICINE". 2020. № (40), Vol.2 С. 22-32. – Web-sait: <https://american-issue.info>

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Горонков Вячеслав Игоревич

Студент 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Беккер Татьяна Владимировна

Студентка 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Магомедова Шахризат Пуленовна

Студентка 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Алексеев Константин Викторович

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫХ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ «ЖИДКИЕ ПЛАСТЫРИ (КОЖНЫЕ КЛЕИ)»

Goronkov Vyacheslav Igorevich

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Bekker Tatyana Vladimirovna

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Magomedova Shahrizat Pulenovna

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Alekseev K.V.

Branch of the Medical University "Reaviz"

Аннотация. Кожный покров является самым большим по площади органом тела. Являясь естественным физическим барьером, который защищает расположенные под ним ткани и органы, в целом ряде случаев именно кожа подвергается повреждению в первую очередь. Использование кожных клеев в терапии различных раневых процессов является современной альтернативой классическим методам наложения швов, повязок, использования пластырей.

Abstract. The skin is the largest organ of the body by area. Being a natural physical barrier that protects the tissues and organs located under it, in a number of cases it is the skin that is damaged in the first place. The use of skin adhesives in the treatment of various wound processes is a modern alternative to the classical methods of suturing, dressing, and using patches.

Ключевые слова: кожный клей

Keywords: skin adhesives

Многие повреждения кожи являются поверхностными, небольшими по площади и не причиняют серьезного ущерба здоровью, но в то же время требуют проведения лечебных мероприятий. К таким повреждениям можно отнести микротравмы (порезы, ссадины, царапины), термические и химические поражения поверхностных слоев кожи.

Кожные клеи (или пластыри жидкие) – это вязкие жидкости, оставляющие на коже после

испарения легколетучего растворителя эластичную липкую прочную пленку [1].

Клей – это безболезненный и эффективный метод закрытия различных ран [3]. Поскольку данный специальный клей используется для кожи человека не только врачами, но и в бытовых условиях, необходимо, чтобы он отвечал заданным требованиям.

Требования, предъявляемые к кожным
Клей не должен препятствовать естественному заживлению кожи
Время «схватывания» клея должно быть минимально
Клей должен содержать токсичные вещества в минимальных дозах, либо не содержать их вообще
Не должно требоваться никакой предварительной подготовки кожи перед использованием клея, только дезинфекция
Вероятность аллергических реакций должна быть сведена к минимуму
Образованная клеем для кожи пленка должна легко удаляться, или отпадать самостоятельно, без применения человеком специальных средств

Рис.1. Требования, предъявляемые к кожным клеям [1, 9]

В соответствии с АТХ-классификацией, кожные клеи относятся к группе D08A «Антисептики и дезинфицирующие препараты».

В зависимости от природы пленкообразователя, кожные клеи подразделяются на две группы: коллагеновые и смоляные.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке присутствуют только смоляные кожные клеи и импортные хирургические клеи на основе 2-октилцианоакрилата и н-бутил цианоакрилата, а также на основе полиэстерамида.

Отказ от коллоидных клеев обусловлен, в первую очередь тем, что коллоксилин, являющийся смесью моно- и динитроцеллюлозы, является взрывчатым веществом. Кроме того, эти соединения не обладали водостойкостью.

Жидкие пластыри для кожи человека применяют, когда необходимо максимально оградить ранку от внешних воздействий. При этом такой клей используется только для небольших ранок на коже, так называемых микротравм – например, порезов, ссадин, царапин.

Основными достоинствами использования кожных клеев при наружных травмах кожи является:

- легко и быстро наносится на любой участок кожи, полностью покрывая раны;
- участок кожи, обработанный клеем, можно без опасений мыть, чего точно не сделаешь даже с современным влагозащитным пластырем;
- прозрачная пленка позволяет контролировать состояние раны;

- возможность включения в состав кожного клея фармацевтических субстанций, обеспечивающих более быстрое заживление раны.

Перспективным является разработка кожных клеевых, в состав которых входят активные фармацевтические субстанции [3]. Запатентованы композиции, в состав которых входит как кожный клей, так и фармацевтические субстанции. В клей БФ-6 дополнительно вводят антисептик, в качестве которого используют мирамистин в виде спиртового раствора, при следующем соотношении компонентов, мас. %: мирамистин - 0,1 - 1,0; спирт этиловый - 5,0 - 10,0; клей БФ-6 до 100. Кроме того, дополнительно вводят ксимедон, или гидрохлорид ксимедона, димексид, диоксидин, лидокаина гидрохлорид и др [5].

Также возможно использование жидких пластырей в форме аэрозолей.

Последние годы клеевые герметики применяются в хирургии довольно широко. Они могут в считанные минуты склеивать и покрывать ткани безболезненно для пациента, с последующим рассасыванием. Примером такого клея служит Сульфакрилат, который применяется для предоперационной эмболизации артерио-венозных мальформаций головного мозга и эмболизации, как основного метода лечения [7, 8].

Жидкие пластыри (кожные клеи) согласно ОФС.1.4.1.0009.15 «Пластыри медицинские» контролируют по показателям «Растворимость», «рН» (фильтрат должен иметь нейтральную реакцию), «Потеря в массе при высушивании» (от 3,8 до 4,2 %) [1].

Рассмотрим состав нескольких кожных клеев отечественного производства.

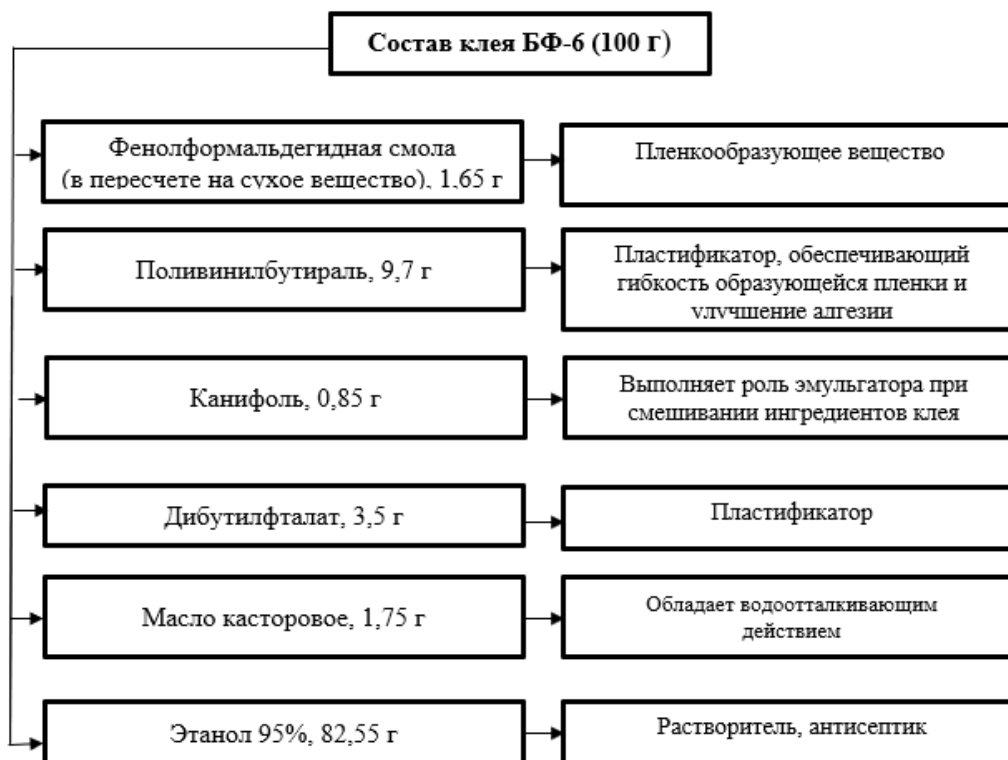


Рис.2. Функциональное назначение вспомогательных веществ в составе клея БФ-6 [2, 5]

Пленка при использовании кожных клеев образуется при высыхании растворов канифоли или синтетических смол. Для придания пленки большей эластичности в состав клеев вводят растительные масла, дибутилфталат.

При совмещении фенолформальдегидных олигомеров [4] с поливинилацетатами происходит химическое взаимодействие между

функциональными группами компонентов, в результате которого образуются продукты довольно сложного состава.

Клеевая композиция Сульфакрилат создана на основе этилового эфира α -цианакриловой кислоты, которая при контакте с жидкими средами, содержащими воду, полимеризуется и переходит из мономера в полимер [6, 7, 8].

Таблица 1.

Нормируемые показатели качества клея Сульфакрилат [6]

Наименование показателя	Значение показателя
Внешний вид	Бесцветная прозрачная жидкость
Плотность, г/см ³	1,05-1,07
Вязкость, сСт	8-85
Время полимеризации, с	10-120

Частная фармакопейная статья на клей БФ-6 отсутствует. Его качество регламентирует ГОСТ 12172-2016 «Клеи фенолополивинилацетальные» [2]. Клей БФ-6 относится к фенолополивинилацетальным композициям. На

прочность клеевого соединения таких композиций влияет соотношение между фенолформальдегидным олигомером и поливинилацеталем (поливинилбутираль).

Таблица 2.

Нормируемые показатели качества клея БФ-6 [2, 5]

Наименование показателя	Значение показателя
Внешний вид	Прозрачная жидкость светло-желтого цвета
Условная вязкость по вискозиметру ВЗ-246 с диаметром сопла 6 мм, с	Не менее 55
Массовая доля сухого остатка, %	15-19
Сопrotивление расслаиванию, Н/м	Не менее 900

В настоящее время отсутствуют единые показатели, определяющие качество жидких пластырей.

Испытания пластырей, изготовленных в виде аэрозолей и спреев необходимо проводить в

соответствии с ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спрей».

В том случае, если кожные клеи содержат активные фармацевтические субстанции целесообразно определять их высвобождение.

Выводы.

Фармакопейная лекарственная форма кожный клей, имеет хорошую перспективу в создании лекарственных композиций. Данные лекарственные средства могут применяться в любой возрастной группе. Компоненты, входящие в состав производственной технологии отвечают биологической совместимости, минимальной (либо отсутствием) токсичностью, так же имеют сравнительно не высокую себестоимость, но из-за нехватки полной единой стандартизации лекарственной формы и методик, затрудняется разработка новых лекарственных препаратов. Будущее изучения лекарственной формы, нуждается в разработке, современных отечественных нормативных документов.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. Т. 2. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1449 с.
2. ГОСТ 12172-2016 Клеи фенолополивинилацетальные. Технические условия (с Поправкой). – Дата введения 01.01.2017. – М.: Стандартинформ, 2017. – 16 с.
3. Бахрушина Е.О., Геркушенко А.А., Краснюк И.И. Перспективы разработки кожных клеев для

использования в терапии раневых процессов. //Медицинское образование и вузовская наука, 2018. – № 3-4. – С. 160-164

4. Виткалова И.А., Торлова А.С., Пикалов Е.С. Технологии получения и свойства фенолоформальдегидных смол и композиций на их основе //Научное обозрение. Технические науки. – 2017. – № 2 – С. 15-28

5. Клей антисептический ранозаживляющий: пат. 2185155 RU, МПК А61К 31/14. – Заявка 2000110540/14; заявл. 27.04.2000; опубл. 20.07.2002.

6. Медицинский клей «Сульфакрилат» по патенту РФ №2156140

7. Лихтер Р.А. [и др.] Применение медицинского клея «Сульфакрилат» с целью фармакологической вагодеструкции при перфорированных язвах двенадцатиперстной кишки //Башкирский химический журнал. 2006. Т. 13. № 5. С. 122-125.

8. Марченко В.Т., Прутовых Н.Н., Толстикова, А.Г. Медицинский клей «Сульфакрилат» антибактериальная противовоспалительная клеевая композиция. Руководство для применения в хирургических отраслях. –Новосибирск: 2005. – 80 с.

9. Подолужный В.И. [и др.] История клинико-экспериментального применения биологических и синтетических медицинских клеев //Медицина в Кузбассе, 2008. – № 3. – 12-14

Казakov Дмитрий Андреевич

Студент 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Шуешкин Дмитрий Сергеевич

Студент 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Мовсеян Аршак Гагикович

Студент 6 курса

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

Г. Москва

Алексеев Константин Викторович

Филиал ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз»

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ФАРМАЦИИ

Kazakov Dmitriy Andreevich

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Shueshkin Dmitriy Sergeevich

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Arshak Gagikovich Movsesyan

6th year student

Branch of the Medical University "Reaviz"

Moscow, Russia

Alekseev K. V.

Аннотация. Основная задача, стоящая перед ветеринарной фармацией – разработка рациональных лекарственных форм (ЛФ) для оказания быстрой высококачественной помощи животным. Современный рынок лекарственных средств, применяемых в ветеринарии, активно расширяется и развивается. Производители, которые определили круг развития этого рынка, обозначились уже с конца 90-х годов. Сюда относятся как российские, так и зарубежные производители.

Abstract. The main task facing the veterinary pharmacy is the development of rational dosage forms (LF) to provide fast, high-quality care to animals. The modern market of medicines used in veterinary medicine is actively expanding and developing. The manufacturers who defined the circle of development of this market have been identified since the end of the 90s. This includes both Russian and foreign manufacturers.

Ключевые слова: анализ, лекарственные формы, ветеринария.

Keywords: analysis, dosage forms, veterinary medicine.

Согласно Государственному реестру лекарственных средств для ветеринарного применения по состоянию на март 2021 года на территории Российской Федерации зарегистрировано 2200 лекарственных препаратов для ветеринарного применения [1].

На долю отечественных производителей приходится 1270 препаратов, что составляет 57,7 %

от общего количества, а на долю иностранных – 930 препаратов (42,3 % рынка лекарственных средств). Приведенные данные наглядно представлены на рисунке 1. Следует отметить, что данное соотношение практически не изменилось с 2014 года [3].

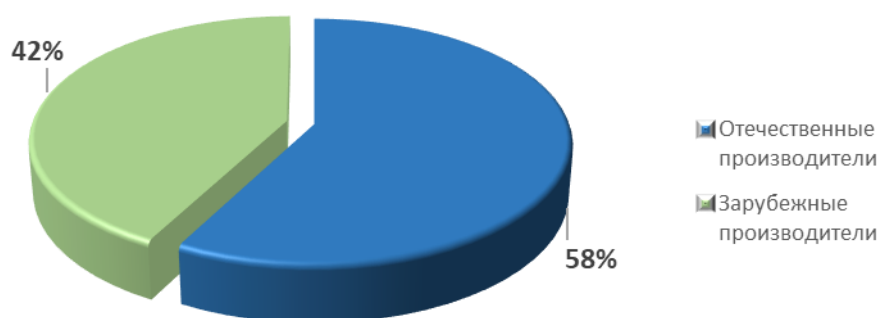


Рисунок 1 – Доля отечественных и иностранных производителей на фармацевтическом рынке РФ ЛС для ветеринарного применения

По данным [1], на российском фармацевтическом рынке присутствуют компании из 49 стран мира. Среди них по объему представленных лекарственных средств лидируют производители из Испании, Франции, Нидерландов, США, Германии, Болгарии, Италии,

КНР, Словении и Великобритании. В таблице 1 представлены данные по количеству фармацевтических препаратов зарубежного производства на рынке РФ (с долей рынка от общего числа производителей более 0,2 %)

Таблица 1

Зарубежные производители ЛС для ветеринарного применения с долей рынка более 0,2 %

Страна	Общее кол-во ЛС	Доля рынка от общего, %	Доля рынка от зарубежных производителей, %
Испания	180	0,9	19,4
Франция	119	0,6	12,8
Нидерланды	116	0,6	12,5
США	75	0,4	8,1
Германия	56	0,3	6,0
Болгария	39	0,2	4,2
Италия	37	0,2	4,0
КНР	36	0,2	3,9

Словения	35	0,2	3,8
Великобритания	34	0,2	3,7

Таким образом, препараты, произведенные в Испании, Франции, Нидерландах и США в сумме занимают 52,7 % рынка зарубежных производителей. Практически 20 % рынка зарубежных производителей занимают препараты, произведенные в Испании. В 2014 году тройка лидеров выглядела следующим образом: Франция, Нидерланды, Германия. В то время как Испания занимала лишь 4 место [3].

Наиболее крупными зарубежными компаниями-производителями являются: «S.P. Veterinaria, S.A.», «Laboratorios Hipra S.A.», «INVESA», «SYVA Laboratorios S.A.» (Испания);

«Boehringer Ingelheim Animal Health France SCS», «Merial», «CEVA Sante Animale» (Франция); «Intervet International B.V.», «Interchemie werken "de Adelaar" B.V.», «Alfasan International B.V.» (Нидерланды).

Лидеры Российского фармацевтического рынка – компании ООО "АВЗ С-П", ФГБУ "ВНИИЗЖ" и ООО "НИТА-ФАРМ". В таблице 2 представлены российские компании – лидеры по количеству фармацевтических препаратов на рынке РФ (с долей рынка от российских компаний-производителей более 3,0 %).

Таблица 2

Компании-производители – лидеры по количеству ветеринарных лекарственных средств на рынке РФ

№ п/п	Наименование компании	Общее кол-во ЛС	Доля рынка от российских производителей, %
1	"ООО "АВЗ С-П""	96	7,6
2	"ФГБУ "ВНИИЗЖ""	73	5,7
3	"ООО "НИТА-ФАРМ""	66	5,2
4	"АО "Мосагроген""	56	4,4
5	"АО "НПФ "Экопром""	53	4,2
6	"ООО "Ветбиохим""	51	4,0
7	ФКП "Армавирская биофабрика"	45	3,5
8	"ООО "Апиценна""	42	3,3
9	"ООО НПФ "Агрофарм""	39	3,1

В таблице 3 приведены данные по видам лекарственных форм (ЛФ) зарегистрированных ЛС по состоянию на март 2021 года. Также приведены аналогичные данные по состоянию на апрель 2014 года. Анализ видов ЛФ, в которых представлены зарегистрированные ЛС для животных, показал,

что наибольшее количество занимают жидкие ЛФ – 73 % (53 % в 2014 г.), на долю твердых ЛФ приходится 21 % (28 % в 2014 г.), на долю мягких ЛФ – 4 % (6 % в 2014 г.), прочие ЛФ – 2 % (3 % в 2014 г.) [4].

Таблица 3

Лекарственные формы, применяемые в ветеринарии

№ п/п	Лекарственная форма	Зарегистрировано на территории РФ (март 2021 г.), %	Зарегистрировано на территории РФ (апрель 2014 г.), %	
1	Жидкие	Растворы	57	68
		Суспензии	32	19
		Эмульсии	10	12
		Прочие	1	1
2	Твердые	Порошки	58	67
		Таблетки	28	23
		Гранулы	8	7
		Брикеты	1	2
		Прочие	5	1
3	Мягкие	Мази	80	75
		Пасты	9	17
		Линименты	5	5
		Суппозитории	5	3
4	Прочие	–	4	3

Из данных таблицы 3 следует, что по сравнению с 2014 годом, значительно увеличилась доля жидких ЛФ и, соответственно, уменьшилась доля твердых и мягких ЛФ. Среди жидких ЛФ,

относительно 2014 года, с 68 до 57 % уменьшилась доля растворов и с 19 до 32 % возросла доля суспензий. Среди твердых ЛФ по-прежнему преобладают порошки (58 %) и таблетки (28 %).

Мягкие ЛФ представлены мазями (их доля возросла с 75 до 80 %), пастами (доля уменьшилась с 17,9 %), линиментами и суппозиториями.

Доля зарубежных производителей на российском рынке ветеринарных препаратов осталась на прежнем уровне относительно 2014 года (57,7 % препаратов производится в России, 42,3 % – за рубежом). Однако число зарегистрированных препаратов значительно снизилось: 2200 ЛС по состоянию на март 2021 года против 3615 ЛС по состоянию на апрель 2014 года [4]. Лидером среди зарубежных производителей на рынке РФ стала Испания (19,4 % от иностранных производителей). В 2014 году лидером являлась Франция (14,6 % от иностранных производителей).

Выводы.

Доля иностранных лекарственных средств для животных на российском рынке по-прежнему высока. По-видимому, это связано в том числе с зависимостью российских производств от поставок импортных субстанций. Необходимо проводить процессы импортозамещения в данной области более активно. Кроме того, живые вакцины иностранного производства несут угрозу проникновения на территорию страны возбудителей различных болезней.

Кроме того, в России существует более жесткая система регистрации ветеринарных

препаратов, чем, например, в Беларуси и Казахстане. Это дает возможность регистрировать препараты за рубежом гораздо быстрее, чем в России.

Вышеназванные проблемы не позволяют увеличить долю отечественных ЛС на рынке РФ, а потому требуют тщательного изучения и систематического решения.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств для животных. [Электронный ресурс]. – 2021. – URL: <https://irena.vetrf.ru/irena> (дата обращения 18.03.2021).
2. Грязнева Т. Н., Гаврилов В. А., Кудинова Т. А. Перспективы и проблемы производства ветеринарных препаратов в Российской Федерации // *Эффективное животноводство*. № 7 (155), 2019. С.32-34.
3. Дельцов А.А., Косова И.В. Анализ производителей лекарственных средств для ветеринарного применения в России // *Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке*. № 2 (16), 2014. С. 3-6.
4. Дельцов А.А., Косова И.В. Маркетинговые исследования ассортимента ветеринарных аптечных организаций // *Фармация и фармакология*. № 5 (12), 2015.

#3(67), 2021 часть 2
Восточно Европейский научный журнал
(Санкт-Петербург, Россия)
Журнал зарегистрирован и издается в России
В журнале публикуются статьи по всем
научным направлениям.
Журнал издается на русском, английском и
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого
месяца.
Периодичность: 12 номеров в год.
Формат - А4, цветная печать
Все статьи рецензируются
Бесплатный доступ к электронной версии
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт
международных отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский
технологический университет имени
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский
университет)

Бартош Высоцкий (Институт
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский
университет)

#3(67), 2021 part 2
Eastern European Scientific Journal
(St. Petersburg, Russia)
The journal is registered and published in Russia
The journal publishes articles on all scientific
areas.
The journal is published in Russian, English
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each
month.
Periodicity: 12 issues per year.
Format - A4, color printing
All articles are reviewed
Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

**Давид Ковалик (Краковский
технологический университет им. Тадеуша
Костюшко)**

**Питер Кларквуд (Университетский
колледж Лондона)**

Игорь Дзедзич (Польская академия наук)

**Александр Климек (Польская академия
наук)**

**Александр Роговский (Ягеллонский
университет)**

Кехан Шрайнер (Еврейский университет)

**Бартош Мазуркевич (Краковский
технологический университет им. Тадеуша
Костюшко)**

Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)

**Миколай Жуковский (Варшавский
университет)**

**Матеуш Маршалек (Ягеллонский
университет)**

**Шимон Матысяк (Польская академия
наук)**

**Михал Невядомский (Институт
международных отношений)**

Главный редактор - Адам Барчук

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Kracow University of
Technology named Tadeusz Kościuszko)**

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dzedzic (Polish Academy of Sciences)

**Alexander Klimek (Polish Academy of
Sciences)**

Alexander Rogowski (Jagiellonian University)

Kehan Schreiner (Hebrew University)

**Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko
Cracow University of Technology)**

Anthony Maverick (Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)

Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)

**Szymon Matysiak (Polish Academy of
Sciences)**

**Michał Niewiadomski (Institute of
International Relations)**

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>