



#11 (51), 2019 część 2  
**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Warszawa, Polska)  
**Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce.** W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

**Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

#11 (51), 2019 part 2  
**East European Scientific Journal**  
(Warsaw, Poland)  
**The journal is registered and published in Poland.** The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

**Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan  
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dziedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Anthony Maverick(Bar-Ilan  
University)**

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**1000 kopii.**

**Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie  
85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo  
Naukowe**

**Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001  
Warszawa, Polska**

**E-mail: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com) ,**

**<http://eesa-journal.com/>**

**1000 copies.**

**Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-  
001 Warsaw, Poland»**

**East European Scientific Journal**

**Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,  
Poland**

**E-mail: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com) ,**

**<http://eesa-journal.com/>**

# СОДЕРЖАНИЕ

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

<b>Будченко М. А.</b> ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З РЕПРОДУКТИВНИМИ ПЛАНАМИ .....	4
<b>Калимбетова Р. Ю.</b> К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ДЛЯ ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ .....	8
<b>Матуразова Э. М., Машарипова С. Ф.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ .....	10
<b>Мираметова Н. П., Таумуратова Г. Н.</b> ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ .....	11
<b>Казарян К. В., Пилипосян Т. А., Унанян Н. Г.</b> ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СРЕДНЕЙ ОБЛАСТИ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ У КРЫС .....	13
<b>Полеткина И.И., Седых Н.В., Балужева В.А.</b> РОЛЬ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОГО СТИМУЛА В ОПТИМИЗАЦИИ РАБОЧЕГО ГИПЕРПНОЭ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ТРЕНИРОВКЕ.....	22

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<b>Karpenko O.O., Netiazhenko V.Z., Plenova O.M.</b> ITGB3 GENE POLYMORPHISM AND ITS RELATION TO PLATELET PHASE OF HEMOSTASIS ACTIVITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES.....	24
<b>Pitakova Ivelina MD,</b> HOW DO WE CLASSIFY BLINDNESS - H54 ACCORDING TO ICD – 10 .....	29
<b>Азимова М. К.</b> РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА .....	35
<b>Слущька Т.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Кряжев О.В.</b> КОРЕКЦІЯ РІВНІВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ВЕРТЕБРАЛЬНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНІ БРОНХІТИ .....	37

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

<b>Половко Н.П., Зуйкіна Е. В.</b> РОЗРОБКА ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ ЗІ СОРБІТАН ОЛЕАТОМ ТА СОРБІТАН МОНОСТЕАРАТОМ .....	42
--	----

## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

<b>Солиев Л., Джабборов И., Имомова Л., Мусоджоновна Дж.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВЫХ РАВНОВЕСИЙ В СИСТЕМЕ $K_2CO_3/H_2O$ ПРИ $0^\circ C$ МЕТОДОМ ТРАНСЛЯЦИИ .....	48
<b>Asadov Z.H., Tagiyev D.B., Zarbaliyeva I.A., Seyidova G. Mir J., Hajizade H.N., Asadova N.Z.</b> SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SURFACTANTS ON THE BASIS OF COTTON-SEED OIL, METHYLDIETHANOLAMINE AND ORTHOPHOSPHORIC ACID .....	51

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Budchenko M. A.**

*post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

### TREATMENT OF MATERNAL LEIOMIOMES IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE PLANES

**Будченко Марина Анатоліївна**

*аспірант кафедри акушерства та гінекології №1  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

### ЛІКУВАННЯ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З РЕПРОДУКТИВНИМИ ПЛАНАМИ

**Summary.** The paper presents the data on uterine leiomyoma incidence, pathogenesis, and modern surgical treatment of uterine leiomyoma in women of reproductive age. It is focused on the clinical investigations, efficiency of complex surgical treatment of uterine leiomyoma using up-to-date electrosurgical techniques and medications. The further study of the suggested complex treatment techniques will improve the surgical treatment of uterine leiomyoma in women of reproductive age. Implementing the complex of organizational measures, up-to-date prevention medications and organ-preserving surgeries into practice will allow reducing a number of hysterectomy procedures in women of reproductive age, thus improving women's quality of life.

**Анотація.** У статті представлені дані щодо частоти, патогенезу, сучасних методів хірургічного лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Проведене клінічне дослідження визначило ефективність комплексної методики хірургічного лікування лейоміоми матки з використанням сучасних медикаментозних засобів та технічного супроводу. Продовження досліджень, запропонованої нами методики, дозволить підвищити ефективність хірургічного лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Впровадження в практичну діяльність комплексу організаційних заходів, сучасної медикаментозної профілактики та органозберігаючих методів хірургічного лікування дозволить знизити кількість гістеректомій у жінок репродуктивного віку, що приведе до покращення якості життя жіночого населення.

**Key words:** *uterine leiomyoma, reproductive age, conservative myomectomy, synthetic analogue of vasopressin, polyfunctional anti-adhesion solution, argon plasma coagulation.*

**Ключові слова:** *лейоміома матки, репродуктивний вік, консервативна міомектомія, синтетичний аналог вазопресину, поліфункціональний антиспайковий розчин, аргонплазмова коагуляція.*

**Постановка проблеми.** Лейоміома матки у жінок репродуктивного віку продовжує бути однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології та привертає увагу як наукових дослідників, так і практикуючих гінекологів. Постійна зацікавленість цією проблемою обумовлена високою частотою лейоміоми матки серед причин безпліддя, маткових кровотеч та інших ускладнень, які супроводжуються вираженою анемією [1,4,9].

Лейоміома матки — це доброякісна гормонозалежна пухлина, яка розвивається з клітин міометрію. У більшості жінок захворювання проявляється у віці після 35 років. Останнім часом відзначається стійка тенденція до омолодження захворювання. Нерідко лейоміома виявляється у молодих жінок, в тому числі під час вагітності [2,6,9,11].

У структурі гінекологічної захворюваності лейоміома матки посідає друге місце після запальних процесів і її частота становить від 20 до 50%. Останні роки медичну спільноту хвилює зростання цієї патології серед жінок репродуктивного віку (13–27 %). На актуальність клінічної проблеми вказує те, що в даний час з приводу міоми матки виконують до 70%

хірургічних втручань у гінекологічних стаціонарах [3,4,7,12,13].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У результаті багаторічного вивчення клініки, патогенезу, гормонального і імунного статусів хворих на міому матки, різноманітних методів консервативного лікування її прийнято вважати гормонозалежною гіпертрофією і гіперплазією міометрію, так як вона виникає і прогресує у жінок репродуктивного віку за високої гормональної активності яєчників, і нерідко регресує після настання менопаузи, коли різко знижується рівень статевих гормонів [4,6,7,10].

Лейоміому матки відносять до групи мезенхімальних пухлин і вона є продуктом осередкової проліферації, яка виникає в тій чи іншій ділянці камбіального сполучнотканинного каркаса матки [3]. Найбільш імовірним джерелом лейоміоми матки є периадвентціальна тканина, яка містить найменш диференційовані клітини з вираженою потенцією до диференціювання в фібро- і міобласти, перичити і, можливо, дедиференціюючі за регенерації судинної стінки міоцити інтими дрібних судин за практично повної відсутності контролю холінергічної та адренергічної нервової системи за процесами осередкової проліферації [5].

З іншого боку, міому матки розглядають як результат патологічної регенерації пошкодженого міометрія, ризик яких вище у жінок дітородного віку (внутрішньоматкові втручання, статеві інфекції). Статеві гормони регулюють ріст міоми матки: встановлено, що в лейоматозних вузлах міститься в 2 рази більше естрогенових рецепторів, а прогестеронових в 3 рази в порівнянні з навколишнім міометрієм. Отже, обидві групи жіночих статевих гормонів можуть відігравати суттєву роль у зростанні лейоматозних вузлів [6,7,10,11,12].

Роль лейоміоми матки в розвитку безпліддя та невиношування вагітності досі не визначена, оскільки відомі численні випадки вагітності з благополучним результатом за множинної лейоміоми матки, навіть великих розмірів. Проте, частота первинного безпліддя у хворих на лейоміому матки становить 18–24 %, вторинного – 25–56 %, а 15–22 % жінок на тлі лейоміоми матки страждають на звичне невиношування вагітності, тобто в 2–3 рази частіше ніж жінки без лейоміоми [4,13].

Крім того, в патогенезі лейоміоми матки грають певну роль зміни імунологічної реактивності організму та спадкова схильність, особливо за наявності хронічних вогнищ інфекції, гемодинамічних порушень малого таза, які можуть призводити до гіпоксії [2,4,6,7].

У 60% жінок перебіг захворювання є безсимптомним. А в 40% пацієнтки відмічають порушення менструального циклу, появу нерегулярних кровотеч. Лейоміома великих розмірів здавлює сусідні органи, призводячи до порушення сечовипускання і дефекації. Характерно виникнення хронічного тазового болю. У частини жінок єдиним симптомом є безпліддя [1,3,5,7,8].

Діагностика міоми матки в сучасних умовах нескладна. Характерний вік хворих, в анамнезі з'ясовується спадкова схильність, порушення менструальної і дітородної функції, наявність болювого синдрому, ознак порушень функції сечового міхура і прямої кишки і інше [9,10,12].

Для уточнення діагнозу широко застосовують ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза. Крім того, УЗД (абдомінальна або трансвагінальна ехографія) дозволяє виявити міому матки на ранніх стадіях розвитку, здійснювати контроль за ефективністю лікування в динаміці [2,4,6,7].

Висока діагностична цінність при лейоміомах матки малих розмірів комп'ютерної томографії та ЯМР-томографії. Однак ці методи дорогі і тому малодоступні. У плані диференціальної діагностики високо інформативні сучасні ендоскопічні методи діагностики – гістероскопія і лапароскопія [2,4,7,9,13].

Гістероскопію використовують для діагностики субмукозних вузлів, визначення стану ендометрію, можлива прицільна біопсія. Диференціальну діагностику міоми матки

проводять з саркомою, пухлинами яєчників, вагітністю, внутрішнім ендометріозом матки [2,4,9,13].

Виконання ретельного роздільного діагностичного вишкрібання цервікального каналу і порожнини матки є обов'язковим перед хірургічним лікуванням хворої. Важливе значення у визначенні тактики лікування мають вивчення гормональної активності яєчників, визначення гонадотропних, стероїдних та інших гормонів [9,12,13].

Лікування міоми може здійснюватися як консервативним, так і хірургічним шляхом. Консервативне лікування спрямоване на зменшення розмірів пухлини, припинення її зростання і може бути використано до проведення хірургічної операції [2,7,8,11,12].

Хірургічне лікування міоми матки залишається провідним, незважаючи на успіхи консервативного лікування. В даний час є тенденція до зниження числа радикальних оперативних втручань у разі лейоміоми матки і розширення показань до органозберігаючих операцій. Збереження матки, крім збереження репродуктивної і менструальної функцій, дозволяє запобігти порушенню діяльності органів малого таза і сприяє профілактиці їх опущення [1,3,6,7].

Хірургічне лікування лейоміоми показано в наступних ситуаціях: лейоміома матки у жінки, яка планує вагітність; лейоміома матки в поєднанні з безпліддям або невиношуванням вагітності; розміри лейоматозних вузлів від 2 до 10 см; стрімке зростання лейоміоми; ускладнення лейоміоми (некроз пухлини, здавлення сусідніх органів, порушення функції сечового міхура і прямої кишки) [1,4,6].

Молодим жінкам, які не виконали репродуктивну функцію, проводять консервативну міомектомію, яка полягає у видаленні лейоматозних вузлів. Міомектомія вимагає загального наркозу і перебування в стаціонарі протягом 3-7 днів. Повне відновлення (за неускладненого перебігу післяопераційного періоду) займає 2-3 тижні. Консервативна міомектомія – це органозберігаюче втручання, яке створює передумови для збереження фертильності. Консервативна міомектомія може здійснюватися лапаротомним, лапароскопічним та гістероскопічним способами [1,4,6,11].

Сучасним доступом є лапароскопічний. Він дозволяє зберегти менструальну функцію у всіх хворих і відновити дітородну функцію у 30% пацієнток. Він показаний у разі субсерозних і інтрамуральних вузлах діаметром до 4-5 см. Особливу складність представляє видалення невеликих інтрамуральних лейоматозних вузлів, які розташовуються в товщі міометрія, що не деформують зовнішніх контурів матки, і ускладнюють візуальну діагностику під час операції. Для більш точної діагностики використовують інтраопераційну УЗД. При субмукозній формі лейоміоми матки може бути

виконана гістероскопічна міомектомія за допомогою лазера [1,4,6,11].

Лапаротомний доступ застосовують при множинних інтрамуральних лейоматозних вузлах більше 5-7 см, за пришийкової локалізації вузлів, локалізації вузлів на задній і бічній стінках матки. Лапаротомний доступ дозволяє адекватно співставити краї ложа вузла з накладенням дворядного шва. Від повноцінності шва залежить перебіг планованої вагітності і ведення пологів [1,2,4,8,13].

Отже, у виборі методу лікування хворих із лейоміомою матки потрібен диференційований підхід залежно від багатьох факторів (вік хворих, клінічні прояви, розміри й локалізація лейоматозних вузлів, інтенсивність зростання пухлини, вплив лейоміоми на генеративну функцію та інші причини), у тому числі і від кінцевої мети: досягнення лікувального ефекту в передгравідарному періоді або збереження органу у жінок репродуктивного віку [6,7,10,11].

**Мета:** підвищити ефективність лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку з використанням сучасних медикаментозних та інструментальних засобів з пріоритетом виконання органозберігаючих методів хірургічного лікування.

**Матеріали та методи дослідження.** Запропонований нами комплексний підхід полягає у виконанні консервативної міомектомії з використанням розчину терліпресину (синтетичний аналог вазопресину), поліфункціонального антиспайкового розчину (DEFENSAL) та технічного супроводу хірургічного втручання радіохвильовим скальпелем та застосування аргоноплазмової коагуляції тканин.

**Методика проведення хірургічного втручання:** після розтину черевної стінки радіохвильовим скальпелем та виведенні матки в рану лейоматозні вузли обколюються розчином терліпресину (0,4мг терліпресину розчиняють у 20,0 фізіологічного розчину натрію хлориду). Радіохвильовим скальпелем розсікають капсулу та вилущують лейоматозні вузли. Ложе вузлів обробляють факелом аргонової плазми та ушивають одним або двома рядами (в залежності від розміру видалених вузлів) безперервним вікриловим швом. Додатковий гемостаз та шви на матці обробляють факелом аргонової плазми. Після туалету черевної порожнини та підрахунку серветок та інструментів у черевну порожнину вводять 250,0 мл стерильного поліфункціонального антиспайкового розчину. Черевну порожнину ушивають пошарово. Шви на апоневрози та підшкірно-жировій клітковині обробляють факелом аргонової плазми.

У ході дослідження на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО імені П. Л. Шупика було проліковано 97 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. З них 50 жінкам (дослідна група) проводили консервативну міомектомію за нашим інноваційним підходом та 47 жінкам (контрольна група) виконували консервативну міомектомію за традиційною

методикою. Групи жінок, які увійшли до дослідження були репрезентативними за віком, паритетом і соматичною захворюваністю. Після хірургічного лікування пацієнтки отримували комплексну антирецидивну терапію. Через 6 місяців лікування було відмінено, розпочата прегравідарна підготовка та за умов нормального самопочуття і відсутності ускладнень жінкам було рекомендовано планувати вагітність природнім шляхом.

Статистична обробка даних проводилася за загальноприйнятими методиками з обчисленням середніх величин з помилкою при 95%-му довірчому інтервалі. Достовірними вважали відмінності при рівні помилки  $\leq 0,05$ . Для оцінки непараметричних відмінностей між пацієнтками застосовували U-критерій Манна-Уїтні.

**Результати.** Середня інтраопераційна крововтрата у дослідній групі склала  $125,0 \pm 10,0$  мл, а в контрольній –  $197,0 \pm 12,0$  мл ( $p < 0,05$ ). Медикаментозне знеболювання в післяопераційному періоді пацієнтки дослідної групи потребували лише в першу добу післяопераційного періоду, а у контрольній – 2-3 доби (результати оцінки больових відчуттів за аналоговою шкалою болю). Термін перебування пацієнток у стаціонарі після хірургічного лікування лейоміоми в дослідній групі склав – 3 доби, в контрольній – 4-5 діб.

У дослідній групі не відмічалась поява рецидивів захворювання протягом трьох років спостереження, через 6 місяців після операції самостійно завагітніло 29 жінок, з яких у 19 пацієнток пологи були завершені через природні пологові шляхи та у 10 пацієнток — шляхом кесарева розтину. Ще 15 пацієнток дослідної групи завагітніли через рік та більше після лікування. У контрольній групі рецидиви захворювання були виявлені у 7 пацієнток, протягом першого року після хірургічного лікування лейоміоми вагітностей не було, протягом другого завагітніло 23 пацієнтки, з яких 11 жінок народили через природні пологові шляхи, а іншим було виконано кесарів розтин.

Такі результати в дослідній групі, на нашу думку, свідчать про відсутність злук в черевній порожнині та про формування спроможного рубця на матці після консервативної міомектомії, що спричинено дією поліфункціонального антиспайкового розчину, який ефективно профілактує утворення злук у черевній порожнині після оперативного втручання впливаючи на 3 основних ланки формування злук: роз'єднує травмовані поверхні очеревини в критичний період утворення злук (перші 5 діб), знижує локальну запальну відповідь в області оперативного лікування (протизапальна і антиексудативна дія), має антигіпоксичну та антиоксидантну дію.

А також використання аргоноплазмової коагуляції, перевагами якої є відсутність контакту електрода з тканинами, що виключає мікробну контамінацію, можливість контролю глибини і

площі коагуляції, відсутність пошкодження навколишніх тканини та сприяє формуванню спроможного рубця на матці, а також зменшує об'єм крововтрати. Безперечною перевагою методу є те, що в середовищі інертного газу аргону при температурі 120°C відбувається коагуляція тканин на глибину не більше 3мм, при цьому відсутній ефект карбонізації тканин та існує температурний антисептичний ефект. Глибокий прогрів тканин в області шва активізує репаративні процеси, приводить до скорочення колагенових волокон, що надає додатковий гемостатичний ефект та запобігає утворенню раньового ексудату.

Отже, отримані результати достовірно свідчать про високу ефективність запропонованої нами комплексної методики хірургічного лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. По тематиці дослідження у літературі відсутні дані результатів досліджень за останні 3 роки, тому тема нашого дослідження є особливо актуальною.

**Висновки.** Відсутність злук в черевній порожнині та формування спроможного рубця на матці після консервативної міомектомії значно збільшує фертильність прооперованих пацієнток та приводить до кращих результатів розродження.

**Продовження досліджень** запропонованої нами методики дозволить підвищити ефективність хірургічного лікування лейоміоми матки та значно вплине на подальше виконання репродуктивної функції жінками. Впровадження в практичну діяльність комплексу організаційних заходів, сучасної медикаментозної профілактики/лікування та органозберігаючого методу хірургічного втручання дозволить знизити кількість гістеректомій у жінок репродуктивного віку, що приведе до покращення репродуктивної функції даного контингенту та якості життя жіночого населення.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Адамян, Л. В., Зарубиани, З. Р. & Киселев, С. И. (2012). Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. *Акушерство и гинекология*, 3, 40–4.

2. Базанов, П. А. & Волков, Н. И. (2012). Миома матки и нарушения репродуктивной функции. *Проблемы репродукции*, 4 (8), 16–8.

3. Буянова, С. Н., Логутова, Л. С. & Бабунашвили, Е. Л. (2013). Репродуктивный прогноз при миоме матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 3 (4), 47–9.

4. Вихляева, Е. М. (2010). О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*, 3, 21–2.

5. Краснопольский В. И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова.— М., 2005. — 159 с.

6. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение /Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Лебедев В.А. [и др.] // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2008. — № 4. — С. 718.

7. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А., Батаева А.Е. Патогенетическое обоснование профилактики миомы матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011, 10 (1): 75–78.

8. Чайка К.В. Оптимизация консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / К.В. Чайка // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. — Київ, Інтермед, 2011. — С. 899-903.

9. Andersen, J. (2010). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 14 (3), 269–82.

10. Bendifallah S., Brun J.L., Fernandez H.J. Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011; 40 (8): 885–901.

11. Candiani, G. B. & Fedele, L. (2011). Risk of recurrence after myomectomy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 98 (4), 385–9.

12. Fauconnier, A. & Chapron, C. (2010). Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update*, 6 (6), 595–6 02.

13. Rolli, R., Favilli, A., Acanfora, M. M., Scuderi, G., Di Renzo, G. C. & Gerli, S. (2012). Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 38 (9), 1201–1205.

## К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ДЛЯ ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ

**Аннотация.** В статье рассматриваются вопросы изучения и оценки экологического риска для водных экосистем в регионе Южного Приаралья. Методологические основы оценки устойчивости и экологического благополучия водных объектов связаны с решением проблемы количественного описания большого числа процессов, определяющих свойства экосистем.

**Annotation.** In the article the questions of study and estimation of ecological risk are examined for water ecosystems in the region of Southern Priaralie. Methodological bases of estimation of stability and ecological prosperity of water objects are related to the decision of problem of quantitative description of large number of processes, qualificatory properties of ecosystems.

*Ключевые слова:* Южное Приаралье, водные экосистемы, устойчивость, экологические риски.

*Keywords:* South Priaralie, water ecosystems, stability, ecological prosperity.

В настоящее время решение проблем, связанных с изучением антропогенных трансформаций и выявлением предельных нормативов для различных типов экосистем, обозначается термином «экологическое нормирование». В рамках экологического нормирования экологический риск является инструментом для нахождения предельных нагрузок на различные экосистемы. Экологический риск, прежде всего, вероятность возникновения отрицательных изменений в окружающей природной среде, или отдаленных неблагоприятных последствий этих изменений, возникающих вследствие негативного воздействия на окружающую среду [1]. Кроме того любое отрицательное воздействие, в свою очередь, приводит к нарушению устойчивости экосистемы. Одним из показателей устойчивости среды к воздействию антропогенных факторов являются величины критических нагрузок, рассчитываемые для различных загрязняющих веществ.

В настоящее время на передний план выступили проблемы, связанные с загрязнением окружающей среды и ее охраной в условиях нарастающего антропогенного воздействия на экосистему. Для оценки реального состояния природного объекта и мониторинга его дальнейших изменений используют два принципиально разных подхода: биологический и физико-химический [2]. На современном этапе методы экологического нормирования на основе оценки рисков для водных экосистем для региона Южного Приаралья разработаны еще недостаточно, поэтому исследования по оценке экологического риска для оценки и анализа показателей водных экосистем региона Южного Приаралья приобретают важнейшее значение с точки зрения экологического нормирования.

Для понимания механизмов поддержания и нарушения устойчивости экосистем уже недостаточно знаний, накопленных традиционными дисциплинами – необходима информация на стыке экологии, биохимии, химии и физиологии. Область науки, сформировавшаяся на

стыке экологии, химии и биохимии, иногда называют химической экологией, которая занимается изучением взаимодействий «организм – организм» и «организм – среда», опосредованных различными типами веществ [1]. Эти взаимодействия можно разделить на два типа: широкий класс трофических взаимодействий, протекающих с участием веществ, служащих источником энергии или строительных компонентов для организмов, их получающих; взаимодействия с участием молекул, которые служат посредниками или регуляторами экологических процессов, передающими какую то информацию.

Глубокий научный интерес к оценке устойчивости и динамики природных экосистем, их ответной реакции и адаптированности к внешним воздействиям сформировался в конце 1960-х - начале 1970-х годов XX века. С одной стороны, это объяснялось успехами, достигнутыми к этому времени классической экологией и быстрым развитием математической экологии, с другой – необходимостью получения количественных оценок нагрузок на экосистемы, которые приводят к «экологической катастрофе», т. е. к разрушению экосистемы, поиском неаддитивных критериев для оценки свойств природных и антропогенно-трансформированных сложных систем [1, 2]. С решением этой проблемы неразрывно связана и проблема экологического нормирования, основным содержанием которой является поиск «нормы состояния природной экосистемы», «нормы воздействия на нее» и ответной реакции экосистемы в целом на внешнее воздействие.

В рамках биохимической экологии изучаются взаимодействия, протекающие с участием веществ альтернативного типа, которые обладают рядом особенностей: присутствуют в организмах или выделяются ими в значительно меньших количествах, чем вещества, используемые организмами как энергоносители или строительный материал; в большинстве относятся к вторичным метаболитам. Данный класс соединений чрезвычайно многообразен по



химической природе, по характеру действия, по видовой специфичности и т. д. Соответственно существуют разные подходы к классификации веществ, участвующих во взаимоотношениях организмов [1, 2]. Вместе с тем, отметим, что наряду с гидрологическими и гидрохимическими методами мониторинга, необходимо проводить и гидробиологический мониторинг, используя методы биоиндикации. Возможны также био-, эко-, геоцентристский подходы в оценке состояния водного объекта. Полученный результат оценки в этом случае должен иметь не только региональную и временную привязку, но и зависеть от вида использования экосистемы. При разработке критериев и способов оценки экологической устойчивости экосистем необходимо проведение специальных научных исследований и совершенствования экомониторинга водных объектов.

В настоящее время теория риска интенсивно развивается, однако многие основополагающие положения этой науки остаются дискуссионными. На наш взгляд, несмотря на многочисленность различных определений, терминов, связанных с экологическим риском, а так же большой интерес к проблеме расчета экологического риска, в настоящее время отсутствуют - возможности детального изучения степени экологического риска по отношению к поверхностным и подземным водам и методы количественной оценки экологического риска с эколого-химической позиций.

Современные подходы к оценке устойчивости и уязвимости водоемов к изменению параметров режимов разработаны, в основном, на основе балльно-индексного метода, в основу которого положены различные классификации А.М. Владимирова и др. (1991); В.В. Снакина и др. (1992); А.Л. Ресина и др. (1992); В.В. Дмитриева (1995, 1997). Параметры уязвимости и устойчивости водных экосистем объединены авторами в балльно-индексную систему, которая учитывает региональные особенности водных объектов и дает возможность в пределах изменения заложенных в них параметров, провести сравнительную оценку уязвимости водных объектов к воздействию [1, 2]. Если свойства водной экосистемы различаются по пространственному распределению и это дает основание говорить о физико-географическом, гидрологическом, гидрохимическом и гидробиологическом районировании в пределах определенной акватории, то можно провести зонирование водосборной территории или акватории водоема по баллам уязвимости и выделить наиболее уязвимые и устойчивые районы [3]. Оценка уязвимости или устойчивости к изменению свойств водной системы не сводится только к учету одного какого-либо свойства. Она также получается как результат учета многих свойств, характеризующихся большим комплексом параметров, среди которых физико-географические

и климатические условия и характер антропогенного воздействия являются определяющими. Необходимо также заметить, что уязвимость или устойчивость водных экосистем циклического (озера, слабопроточные водоемы, пруды) и транзитного (реки, сильно проточные водоемы, каналы) типов обусловлена разными природными механизмами. Устойчивость первого типа называют «адаптационной», устойчивость второго типа – «регенерационной» [3]. Если в первом случае важнейшим свойством природной экосистемы является ее способность сохранять исходное состояние или постепенно переходить в другое состояние, сохраняя при этом внутренние связи (инертность, пластичность), то во втором случае на первое место выходит способность системы многократно восстанавливать свои свойства, возвращаться в исходное состояние после временного внешнего воздействия (восстанавливаемость). Кроме этого, абиотические и биотические составляющие экосистемы по механизмам устойчивости также различаются между собой. Оптимальная устойчивость достигается физико-химическими процессами переноса, разбавления, сорбции, миграции вещества; устойчивость также обусловлена способностью адаптации организмов к воздействию, как в результате внутренней резистентности биохимической организации, так и за счет способности к биохимическому разложению токсичных соединений и изменению удельных скоростей обменных процессов в экосистеме под влиянием воздействия [2, 3]. При получении выводов о степени устойчивости водного объекта не следует приравнивать устойчивость к экологическому благополучию. При высоком загрязнении водного объекта он может оказаться достаточно устойчивым к антропогенному воздействию, но это не свидетельствует о его экологическом благополучии.

Признаками благополучной водной экосистемы предложено считать:

- 1) оптимальную продукцию ресурсного звена;
- 2) оптимальную биомассу ресурсного звена;
- 3) максимальное видовое разнообразие биоты;
- 4) высокое качество воды;
- 5) высокую устойчивость экосистемы к изменению параметров режимов;
- 6) низкую скорость токсического загрязнения, эвтрофирования;
- 7) высокую скорость самоочищения;

Таким образом, методологические основы оценки устойчивости и экологического благополучия водных объектов связаны с решением проблемы количественного описания большого числа процессов, определяющих свойства экосистем и способность систем сохранять эти свойства неизменными, или возвращаться в исходное состояние после утраты его на некотором временном интервале. Экологически благополучной можно назвать

систему с максимальной оптимальной и разнообразной продукцией, существующей неограниченно долго в динамичной находящейся среде.

#### Список литературы:

1. Дмитриев В.В., Проценко Ю.А., Алексеева О.Н., Примаков Е.А. Интегральная оценка качества воды и выявления водных экосистем с различной степенью антропогенной трансформации // Теория и практика эколого-географических исследований (Итоги научной работы Учебно-научного центра

географии и геоэкологии в 2004 году) // СПб.: ТИН, 2005. с. 127-149.

2. Примаков Е.А., Дмитриев В.В. Оценка устойчивости водоемов Европейского Севера к изменению параметров естественного и антропогенного режимов. // Водные ресурсы Европейского Севера России: итоги и перспективы исследований. – Петрозаводск.: ИВПС, 2006. с. 408-417.

3. Селезнева А.В., Селезнев В.А. Проблемы восстановления экологического состояния водных объектов // Водное хозяйство России. 2010. № 2. С. 28-44.

*Матуразова Эльмира Матиязовна*  
кандидат биологических наук, доцент  
кафедры Общей биологии и физиологии,  
*Машиарипова Севара Фархадовна*  
студентка 2 курса биологического факультета,  
Каракалпакский государственный университет,  
Узбекистан, г. Нукус

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ

**Аннотация.** В статье приводятся результаты исследования функциональных характеристик системы кровообращения у детей в условиях Южного Приаралья. Установлено, что показатель Дельта X, отражающий вагусную регуляцию сердца у мальчиков и у девочек с возрастом уменьшается.

**Annotation.** This article goes about the results of the researches on the functional characteristics of blood circulation in children in the Southern Prearalie environment. It had been found out that the indicator Delta X which reflects vagustic regulation of heart in boys and in girls is decreasing by ages.

*Ключевые слова:* Южное Приаралье, детское население, система кровообращения, вагусная регуляция.

*Keywords:* Southern Prearalie, children population, blood circulation, vagustic regulation

В настоящее время, проблема изучения системы кровообращения является одной из актуальных проблем современной физиологии человека. Многими учеными и специалистами [1, 2, 3] отмечено, что среднее артериальное давление не имеет пульсовых колебаний и может изменяться лишь в интервале нескольких сердечных циклов, являясь наиболее стабильным показателем энергии крови, значения которого определяются практически только величинами минутного объема кровоснабжения и общего периферического сопротивления кровотоку. Регуляция кровообращения обеспечивается взаимодействием местных гуморальных механизмов при активном участии нервной системы и направлена на оптимизацию соотношения кровотока в органах и тканях с уровнем функциональной активности организма [2]. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы в целом могут быть вызваны воздействием разнообразных патогенных факторов на сердце, артерии, капилляры и вены, а также на циркулирующую в них кровь непосредственно или опосредованно через нейрогуморальные механизмы. Поэтому различные нарушения функции вегетативной нервной системы, желез внутренней секреции, а также синтеза и превращений в организме разных физиологических

активных веществ вызывают нарушения в системе кровообращения [3, 4].

На основании проведенного анализа установлено, что в возрастной группе (6-10 лет) среднее квадратическое отклонение среднего значения интервала M составляет у мальчиков  $0,14 \pm 0,6$  ед., у девочек  $0,05 \pm 0,005$  ед. Показатели значения моды интервала R-R у мальчиков составил  $0,88 \pm 0,04$ , тогда как у девочек несколько ниже  $0,73 \pm 0,02$ . Вместе с тем амплитуда моды AMo у мальчиков наблюдалась несколько ниже (32,0%), чем у девочек этой же возрастной группы (44,0%).

Изменялся и разброс кардиоинтервалов относительно среднего значения этого показателя (о характере и величине дисперсии в данной методике судят по значению Дельта X = R-R). Так, результаты анализа показали, что в группе мальчиков 6-10 лет этот показатель составил  $0,35 \pm 0,03$  сек., а в группе 11-14 лет составил  $0,25 \pm 0,03$  сек. В то же время у девочек этот показатель уменьшался от  $0,22 \pm 0,02$  до  $0,18 \pm 0,02$  сек. в таких же возрастных группах. Все эти изменения происходили на фоне увеличения R-R интервалов (имеются в виду средние значения этих показателей) с возрастом обследуемых. Общая тенденция демонстрирует относительное постоянство возрастных изменений R-R как у

мальчиков, так и у девочек. При этом градиент изменения R-R интервалов у девочек был ниже этого показателя, чем у мальчиков (градиент R-R девочек – 0,05 сек, мальчиков – 0,09 сек), почти на 50%, а градиенты изменений показателей кардиоритмограммы преобладали у мальчиков. Индекс вегетативного реагирования (IVR) существенно различается в зависимости от пола. Так у мальчиков возрастной группы (6-10) лет он составил  $111,02 \pm 21,4$  ед., а у девочек значительно выше  $264,9 \pm 54,6$  ед.

Анализ данных кардиоритмограммы и артериального давления для второй возрастной группы 11-14 лет, показал, что среднее квадратическое отклонение среднего значения интервала у мальчиков составляет 0,05 ед., у девочек несколько ниже – 0,03 ед. Коэффициент вариации кардиоритмограммы у мальчиков составил 17,3 ед., а у девочек несколько выше – 20,16 ед. Для возрастной группы 6-10 лет этот коэффициент намного ниже и у мальчиков и у девочек (12,9 и 17,55 ед. соответственно).

Наблюдается значительная разница среднего значения моды между мальчиками и девочками второй возрастной группы -11-14 лет. Выявлено, что градиент для амплитуды моды составляет: для мальчиков – 42,6 %, а для девочек – 50,5 %. Т.е. для девочек данной группы этот градиент несколько превосходит. Стандартные отклонения этого градиента составляет для мальчиков - 8,22, а для девочек - 13,2.

Проведенные исследования свидетельствуют о взаимосвязи физического развития и функциональных характеристик системы кровообращения у детей, родившихся и

проживающих в регионе Южного Приаралья. Так, установлено, что показатель, отражающий активность вагусной регуляции сердца (Дельта X) с возрастом уменьшался как у мальчиков, так и у девочек, а показатели артериального давления систолического и артериального давления диастолического увеличиваются с возрастом. Это, как известно, в свою очередь, вызывает напряжение механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что система кровообращения у детей очень чувствительно реагирует на неблагоприятные экологические факторы в Южном Приаралье, тем самым, снижая их адаптационные возможности и способствует формированию условий для развития заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М. С. Артериальное давление у здорового населения. - Т.: Медицина, 1986. - 116 с.
2. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков // Росс.педиатр.журнал.-1998.-№2.-С.16-20.
3. Ананьева Н.А., Ямпольская Ю.А. Физическое развитие и адаптационные возможности школьников // Вестник Российской АМН, 1993, №5, с.19-24.
4. Sesso H.D., M. J. Stampfer, B.Rosner et al. Systolic and Diastolic Blood Pressure, Pulse Pressure and Mean Arterial Pressure as Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Men.//Hypertension.- 2000.-v36p81.

**Мираметова Надира Пурханатдиновна**  
Доктор философии (PhD) биологических наук,  
**Таумуратова Гоззал Наурызбаевна**  
Доктор философии (PhD) биологических наук,  
Нукусский государственный педагогический институт им. Ажинияза,  
Узбекистан, г. Нукус

### ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЮЖНОГО ПРИАРАЛЬЯ

**Аннотация.** В статье рассматриваются результаты исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей, проживающих в условиях Южного Приаралья. Показана взаимосвязь физического развития и функциональных характеристик системы кровообращения у детей, родившихся и проживающих в регионе Южного Приаралья.

**Annotation.** In the article the results of research of the functional state of the cardiovascular system are examined for children resident in the conditions of Southern Priaralie. Intercommunication of physical development and functional descriptions of the system of circulation of blood is shown for the children born and resident in the region of Southern Priaralie.

**Ключевые слова:** Южное Приаралье, детское население, физическое развитие, кардиоинтервалография, сердечно-сосудистая система.

**Keywords.** Southern Priaralie, child's population, physical development, cardiointervalgraphic, cardiovascular system.

Физическое развитие детей и подростков в настоящее время изучается в различных

направлениях и одной из актуальных продолжает оставаться проблема исследования ее особенностей

в неблагоприятных экологических условиях проживания, например в Южном Приаралье. Изучение состояния функциональных показателей детей и подростков в различных географических зонах региона Южного Приаралья в позитивном плане обеспечит более широкий системный подход в организации профилактической работы по сохранению здоровья населения. Изучение адаптационных реакций организма детей, определяется возможностью на донозологическом уровне диагностировать и прогнозировать развитие болезни и успешнее проводить профилактические и оздоровительные мероприятия [1, 2].

Как известно, возрастные изменения сердечного ритма согласуются с данными о том, что рост и развитие организма сопровождаются формированием регуляторных механизмов и усилением холинэргических влияний на сердечно-сосудистую систему. Регуляция кровообращения обеспечивается взаимодействием местных гуморальных механизмов при активном участии нервной системы и направлена на оптимизацию соотношения кровотока в органах и тканях с уровнем функциональной активности организма. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы в целом могут быть вызваны воздействием разнообразных патогенных факторов на сердце, артерии, капилляры и вены, а также на циркулирующую в них кровь непосредственно или опосредованно через нейрогуморальные механизмы. Поэтому различные нарушения функции вегетативной нервной системы, желез внутренней секреции, а также синтеза и превращений в организме разных физиологических активных веществ вызывают нарушения в системе кровообращения.

В настоящем исследовании мы применили метод кардиоинтервалографии для определения резервных возможностей и функциональной активности кардиоваскулярной системы и типов ее регулирования в зависимости от пола и возраста обследуемых детей, родившихся и проживающих в Южном Приаралье.

Проведение кардиоинтервалографии позволяет судить не только об исходном вегетативном тоне, но и о вегетативной реактивности и вегетативном обеспечении деятельности детского организма в возрастном аспекте. Вегетативная реактивность характеризует направленность и степень изменения показателей, отражающих состояние вегетативной нервной системы в момент перехода из одного состояния в другое. Вегетативное обеспечение деятельности отражает возможность поддержания оптимального уровня функционирования вегетативной нервной системы при различных ситуациях нагрузочного характера. Определение исходного тону, реактивности и обеспечения деятельности позволяет с большей полнотой судить о состоянии вегетативной нервной системы - важнейшего звена реактивности детского организма в целом.

Важно отметить, что кардиоинтервалография не является специфическим методом в отношении диагностики того или иного заболевания. Вместе с тем, математический анализ синусового сердечного ритма позволяет получить объективную информацию о состоянии неспецифических механизмов, направленных на поддержание гомеостаза. В этом плане кардиоинтервалография может рассматриваться, как универсальный метод функционального исследования.

Известно, что уже в раннем возрастном периоде отмечаются наиболее низкий уровень функционирования организма при наибольшей степени напряжения компенсаторных механизмов, высокая активность симпатического звена вегетативной нервной системы и центрального контура регуляции ритма сердца. Такие регуляции являются несовершенными и таят в себе опасность перенапряжения и срыва адаптации с развитием патологического процесса. По-видимому, это является одной из причин подверженности детей раннего возраста к различным заболеваниям.

У мальчиков в возрасте 6-7 лет среднее значение  $M_0$  составляет 0,88 сек, у девочек 0,85 сек. Показатели амплитуды моды  $AM_0$  у мальчиков составляет 32,08%, у девочек 31,09 %, что несколько выше нормы ( $27,0 \pm 1,0$  %). Показатель  $DX$  при норме  $0,23 \pm 0,25$  сек у мальчиков этой возрастной группы составил 0,35 сек, у девочек 0,32. что составляет также выше нормы. Все это дает основание полагать, что у детей данного возрастного периода (6-7 лет) происходит максимально выраженная синусовая аритмия, что связано, по-видимому, с преобладанием вагусно-холинэргических влияний на деятельность сердца. Отметим, что все эти изменения происходили на фоне увеличения R-R интервалов (имеются в виду средние значения этих показателей) с возрастом обследуемых.

На основании проведенного анализа установлено, что в возрастной группе 8-10 лет среднее квадратическое отклонение среднего значения интервала  $M_0$  составляет у мальчиков  $0,14 \pm 0,6$  ед., у девочек  $0,05 \pm 0,005$  ед. Показатели значения моды интервала R-R у мальчиков составил  $0,88 \pm 0,04$  сек., тогда как у девочек несколько ниже  $0,73 \pm 0,02$  сек. Вместе с тем амплитуда моды  $AM_0$  у мальчиков наблюдалась несколько ниже (32,0% - 86 чел.), чем у девочек этой же возрастной группы (44,0%-118 чел.).

Изменялся и разброс кардиоинтервалов относительно среднего значения этого показателя (о характере и величине дисперсии в данной методике судят по значению  $DX = R-R$ ). Так, результаты анализа показали, что в группе мальчиков 6-7 лет этот показатель составил  $0,34 \pm 0,03$  сек., а в возрастной группе 8-10 лет составил  $0,25 \pm 0,03$  сек. В то же время у девочек этот показатель уменьшался от  $0,22 \pm 0,02$  до  $0,18 \pm 0,02$  сек в таких же возрастных группах.

Таким образом, общая тенденция демонстрирует относительную стабилизацию

возрастных изменений R-R как у мальчиков, так и у девочек. При этом градиент изменения R-R интервалов у девочек был ниже этого показателя, чем у мальчиков (градиент R-R девочек – 0,05 сек, мальчиков – 0,09 сек), почти на 50%, а градиенты изменений показателей кардиоритмограммы преобладали у мальчиков. По данным специалистов, в десятилетнем возрасте наблюдается перестройка регуляции сердечной деятельности, возникает увеличение централизации управления и преобладание тонуса симпатической нервной системы [3, 4]. Это подтверждает и наше проведенное исследование. Проведенные исследования свидетельствуют о взаимосвязи физического развития и функциональных характеристик системы кровообращения у детей, родившихся и проживающих в регионе Южного Приаралья. Так, установлено, что показатель DX, отражающий активность вагусной регуляции сердца, с возрастом уменьшался как у мальчиков, так и у девочек. Это, как известно, в свою очередь, вызывает напряжение механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. У всех обследуемых детей рассмотренных нами возрастных групп синусовый ритм подвержен весьма значительным колебаниям. По данным наших исследований, увеличение показателей АМо, ИН, уменьшение DX указывает на гиперсимпатикотоническую реактивность в организме у обследуемых детей. Это свидетельствует о напряжении адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции работы сердца у обследуемых детей. По-видимому, существенное значение имеет влияние таких

факторов, как физические нагрузки, психоэмоциональные воздействия на ребенка и др.

Таким образом, полученные данные согласуются с результатами исследования специалистов [5] и дают основание предполагать, что система кровообращения у детей очень чувствительно реагирует на неблагоприятные экологические факторы в Южном Приаралье, тем самым, снижая их адаптационные возможности и способствует формированию условий для развития заболеваний.

#### Список литературы:

1. Алексеева Т.И. Адаптивные процессы в человеческих популяциях. — М.: Изд-во МГУ, 1986. -215 с.
2. Ещанов Т.Б. Медико-экологическое районирование Республики Каракалпакстан в свете состояния здоровья матери и ребенка // Экологические факторы и здоровье матери и ребенка в регионе Аральского кризиса: Материалы междунар. семинара. – Ташкент: ФАН, 2001. - 11-14 с.
3. Гаркави, Л.Х. Гланц С. Адаптационные реакции тренировки, активации и стресса, принципы их формирования и роль в поддержании здоровья Медико-биологическая статистика / М.: Практика, 1999.-459 с.
4. Ефимова, А.А. Экология и здоровье детей // Педиатрия.- 1995. -№ 4. С. 49-50.
5. Турдымамбетов И.Р., Курбанов А.Б., Мамбетуллаева С.М. и др. Изменение природных условий Южного Приаралья и их влияние на возникновение и распространение болезней // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2003. - № 4. - С. 67-68.

**Kazaryan K. V.**

*Doctor of Sciences in Biology,*

*L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA*

**Piliposyan T. A.**

*Junior Researcher,*

*L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA*

**Hunanyan N. G.**

*PhD in Biology, Researcher,*

*L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA*

## ELECTRICAL ACTIVITY OF THE MID REGION OF UTERINE HORN IN RATS

**Казарян К. В.**

*доктор биологических наук,*

*заведующая лаборатории физиологии гладких мышц,*

*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА*

**Пилипосян Т. А.**

*младший научный сотрудник лаборатории физиологии гладких мышц*

*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА*

**Унаниян Н. Г.**

*кандидат биологических наук,*

*научный сотрудник лаборатории физиологии гладких мышц,*

*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА*

## ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СРЕДНЕЙ ОБЛАСТИ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ У КРЫС

**Summary.** Spontaneous electrical activity of the mid region of uterine horn was investigated both in norm and after transection of the cervical and ovarian areas. Analysis of the main activity characteristics of this area (the amplitude of action potentials, rise-rate, rise-time and half-width of peaks) was done. Along with the absence of any electrical activity, the both – single, randomly occurring low-amplitude action potentials and firing bursts of action potentials similar to those observed in the ovarian horn area may be registered in the mid region of uterine horn. Values of the given activity parameters exceed the values of such parameters in the ovarian horn area (up to 25%). Under these conditions, total isolation of the mid region of uterine horn leads to the inhibition of bursts and generation of individual action potentials exceeding by the values parameters of action potentials observed in the norm ( $84.77 \pm 3.1 \mu\text{V}$  and  $46.19 \pm 3.8 \mu\text{V}$  respectively). Isolation of the mid region did not affect the characteristics of action potentials here.

Thus, the results indicate that the electrophysiological characteristics of the activity in the mid region of uterine horn differ from the neighboring ovarian and cervical horn areas.

**Аннотация:** Исследована спонтанная электрическая активность средней зоны маточной трубы как в норме, так и после изоляции от цервикальной и овариальной областей. Проведен анализ основных характеристик активности данной зоны (амплитуда потенциала действия, средняя скорость нарастания пика, продолжительность нарастания пика, половина ширины). В среднем сегменте рога наряду с отсутствием какой либо электрической активности могут наблюдаться как единичные, хаотически возникающие низкоамплитудные потенциалы действия, так и сгруппированные в виде всплеск активности потенциалы действия, подобные наблюдаемым в овариальной зоне. Значения параметров данной активности превосходят по величине значения таковых, зарегистрированных из овариальной зоны (в пределах 25% для всех показателей). Полная изоляция среднего локуса рога в этих условиях приводит к подавлению всплеск активности и возникновению единичных потенциалов действия, превышающих по своим значениям показатели потенциалов действия, наблюдаемых в норме (соответственно  $84.77 \pm 3.1 \mu\text{V}$  и  $46.19 \pm 3.8 \mu\text{V}$ ). Характеристики наблюдаемых в норме потенциалов действия в среднем локусе рога после его изоляции не претерпевают определенных изменений.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об обособленности электрофизиологических характеристик пейсмекерной активности среднего сегмента маточной трубы от автоматизма приграничных к нему овариальной и цервикальной областей.

*Key words: uterine horn, ovarian area, mid region, bursting activity, action potential, activity parameter.*

*Ключевые слова: маточная труба, овариальная область, средняя зона, всплеска активности, потенциал действия, показатель активности.*

**Постановка проблемы.** В отношении характера активности для центрального локуса миометрия маточной трубы, наблюдаемого при эстральном цикле, получены противоречивые данные. Возможно, данная особенность гладкомышечной ткани центральной зоны рога при различных фазах эстрального цикла выражается по-разному [7,16]. Так или иначе отсутствие спонтанной скоординированной активности при нормальных условиях в данной зоне не исключает наличия определенного взаимодействия последнего с ритмогенными крайними областями маточной трубы. Изучению данного вопроса а также характера электрической активности в среднем локусе рога и посвящена настоящая работа.

**Анализ последних исследований.** Основная функциональная роль репродуктивного органа обеспечивается и контролируется контрактурной деятельностью гладкомышечной ткани. При этом, данная механическая сократимость миометрия, аналогично другим мышечным тканям, тесно сопряжена с электрической активностью на клеточном уровне [9,24]. В связи со столь важной ролью данного процесса в литературе пристальное внимание уделяется изучению механизмов его возникновения.

Пейсмекерная активность миометрия представлена в основном в виде периодически возникающих всплеск потенциалов действия,

перемежающихся следующими после них периодами покоя [15,27]. Данный автоматизм является спонтанным миогенным процессом, контролируемым изменениями мембранного потенциала клеток гладких мышц [11,29,31].

Согласно детальному электрофизиологическому анализу пейсмекерная активность миометрия небеременной крысы представлена в определенных локальных областях. В отличие от тела матки подобной способностью характеризуются овариальная и приграничная к телу матки цервикальная зоны маточной трубы [7,19,23]. Сравнительный анализ характеристик всплеск электрической активности миометрия а также составляющих их потенциалов действия ритмогенных областей выявил значительное превосходство по величине показателей активности, характеризующих степень возбуждения овариального локуса миометрия по сравнению с цервикальной областью [1,2].

Если каждый единичный спайк способен создавать сокращение мышц, то устойчивая контрактура обеспечивается лишь всплесками электрической активности, возникающими на основе специфических пейсмекеров [21,27]. Существование локализации последних является важным фактором, определяющим направление распространения волны возбудимости в миометриальной ткани. При этом, наличие более высокочастотных пейсмекеров в овариальной зоне

рога по отношению к цервикальному локусу обеспечивает возникновение сократительной волны именно в данной области [10,12,19,25].

Согласно вышеизложенному, возникновение устойчивой контрактуры обеспечивается скоординированными между собой потенциалами действия, сгруппированными в виде всплеск активности. В то же время известно также, что последние возникают благодаря специфическим пейсмекерам, локализованным в овариальной и цервикальной областях рога [10,21,22,26].

**Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы.** На сегодняшний день остается спорным вопрос относительно возможности среднего сегмента маточной трубы небеременных крыс генерировать автономные пейсмекерные сигналы. Показано, что продольно распространяющаяся контрактура изолированной маточной трубы способна распространяться от одного конца рога к другому. Однако, возникновения подобного процесса между гладкомышечными клетками среднего сегмента рога

не было обнаружено [7,19]. Приведенный факт может свидетельствовать об отсутствии в данной зоне рога пейсмекерных образований.

**Формулирование целей статьи.** Исходя из вышеизложенного вызывает определенный интерес проведение сравнительного анализа электрофизиологических характеристик всех выше упомянутых областей в норме.

**Изложение основного материала.** Работа выполнена в условиях *in situ* на самках крыс массой 200-250г. Животные анестезировались нембуталом (40-45 мг/кг) внутривенно. Эксперименты были острыми и после завершения регистрации животные забивались. Вскрывалась брюшная полость и обнажался корпус матки с расположенными с двух сторон маточными трубами. Матка денервировалась перерезкой корешков нервов *plexus hypogastricus, uterinus, uterovaginalis*. Регистрация активности проводилась одновременно с поверхности разных отделов матки – овариальной, средней и цервикальной областей левого рога (рис. 1).

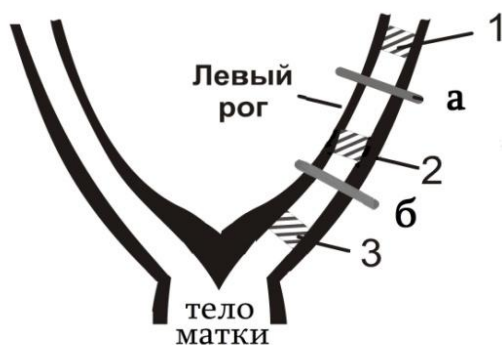


Рис.1 Схематическое изображение маточных труб.

1,2,3 – соответственно области регистрации активности из овариального, среднего и цервикального отделов левой маточной трубы;

а,б – области перерезок маточной трубы.

Спонтанная электрическая активность из описанных отделов органа отводилась биполярными электродами (межэлектродное расстояние соответствовало 2 мм). Исключение взаимосвязи между ритмогенными областями осуществлялась путем перерезки маточного рога в соответствующей области (рис. 1). После столь резкого травмирования и нарушения целостности ткани стабилизация активности, как правило, наблюдалась через 5 – 10 мин и поэтому проводился анализ тех данных, которые были зарегистрированы по истечении этого времени. Последующая регистрация еще через 15 мин позволяла проследивать дальнейшие возможные изменения в параметрах, обусловленные перестройкой механизмов ритмогенеза к условиям изоляции пейсмекерной области.

Анализ результатов проводился путем определения значений следующих параметров спонтанных потенциалов действия: амплитуда (А), средняя скорость нарастания пика (V), продолжительность нарастания пика (Т)

(продолжительность увеличения амплитуды потенциала действия до максимального значения), половина ширины (t) (продолжительность формирования верхушки потенциала действия, соответствующей верхней половине его амплитуды). Все отмеченные показатели определялись путем их усреднения как в пределах одного эксперимента, так и всех экспериментов данной серии. На рисунках представлены суперпозиции двух типичных форм усредненных потенциалов действия. Усреднение последних также проводилось как в пределах каждого эксперимента, так и всех экспериментов данной серии.

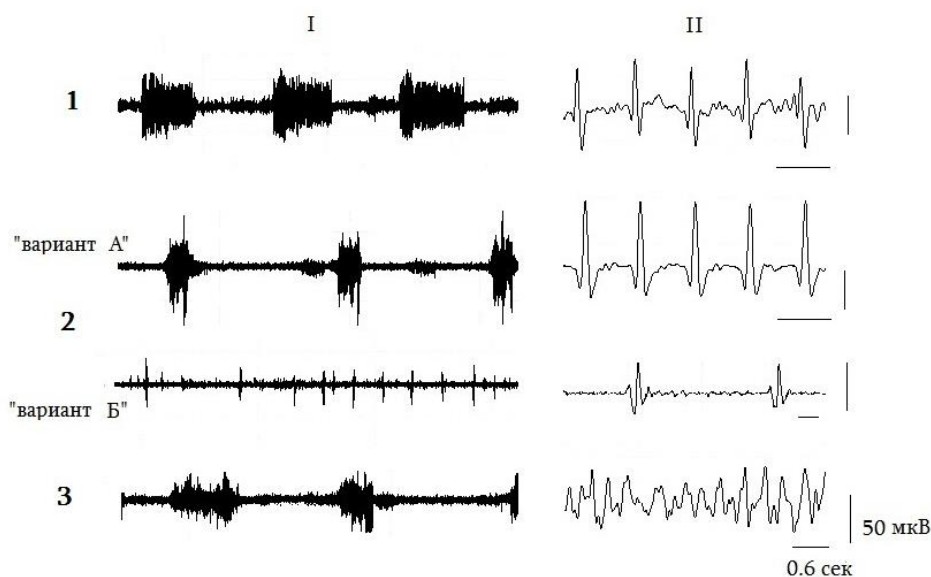
Спонтанная электрическая активность регистрировалась на 8-канальном приборе, разработанном в институте физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА для оценки электрической активности гладкой мускулатуры [4]. В данных экспериментах проводилась одновременная регистрация с 3-ех локусов исследуемой структуры. Прибора позволяет осуществлять

достоверную регистрацию отклонений сигналов с амплитудой с точностью  $\leq 0.01$  мкВ. Коммуникация прибора с ЭВМ осуществлялась с использованием USB порта. Программа, обеспечивающая регистрацию сигналов, разработана с применением пакета программ Lab View. Последующий статистический анализ зарегистрированных сигналов проводился с использованием пакетов программ Origin-8.5 и Sigma Plot 11.0. Оценка достоверности изменения полученных данных осуществлялась согласно t - критерию Стьюдента.

Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU).

Спонтанная электрическая активность гладкомышечной ткани миометрия в норме представлена в виде периодически возникающих всплесков потенциалов действия в овариальной и цервикальной зонах маточных труб а также в теле

матки и наблюдается не только у беременных, но и у небеременных животных [18,27,20]. Используемая нами методика позволяла проводить одновременную регистрацию активности из показанных на рис. 1 областей маточной трубы. Если в овариальной и цервикальной локусах рога, как правило, в норме наблюдался описанный выше автоматизм с отличающимися друг от друга характеристиками [2,13,17], то в отношении среднего отдела маточной трубы представлена несколько иная картина активности. Наряду с отсутствием активности в данной зоне в 30-35% случаев из числа всех проведенных экспериментов наблюдается активность в виде разрядов всплесков (подобные случаи экспериментов в дальнейшем будем относить к “варианту А”) а также (в 20-25% случаев) возможно регистрировать единичные низкоамплитудные потенциалы действия (относящиеся к данным случаям эксперименты будем принимать за “вариант Б”) (рис.2).



*Рис.2 Спонтанная электрическая активность разных областей миометрия маточного рога. I. 1,3 – соответственно овариальная и цервикальная области, представленные на рис.1. 2 –средняя область: “вариант А” – чередующиеся всплески активности; 2 “вариант Б” – единичные потенциалы действия.*

*II. Развернутые формы активности представленных слева соответствующих областей. n=20*

Изучение воздействия ритмогенеза приграничных к среднему сегменту рога областей проводилось путем поступенчатого отсечения маточной трубы в определенных зонах (рис.1 а,б).

Для наглядности все результаты будут представлены в процентном соотношении к норме.

На рис.3 показан сравнительный анализ характеристик потенциалов действия всплесков среднего сегмента рога по отношению к таковым овариальной зоны.



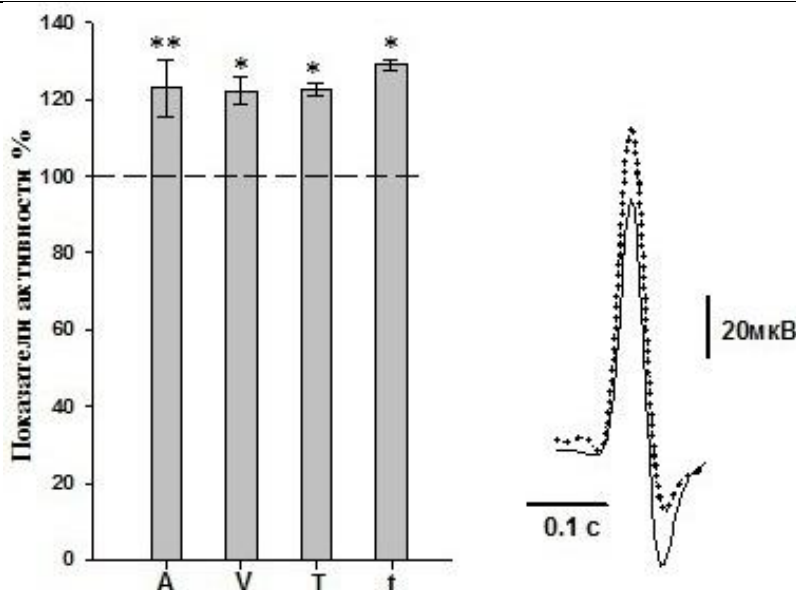


Рис.3 Процентное соотношение показателей потенциалов действия средней зоны маточной трубы по отношению к овариальной области в норме (принимается за 100%). Справа – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия овариальной области (сплошной контур) и средней зоны (точечный контур). n =20.

Согласно полученным нами ранее результатам, овариальная зона рога среди всех ритмогенных областей миометрия характеризуется наличием высокоамплитудных быстрых потенциалов действия [2,13,17]. Вместе с тем, как видно из рисунка, а также табл.1 в основном все характеристики вспышек активности среднего локуса несколько превышают таковые овариальной области (амплитуда – на 23%, P<0.01; скорость

нарастания пика и продолжительность нарастания пика соответственно – на 22%, P<0.05; половина ширины - на 29%, P<0.05). Представленные на рисунке справа наложенные друг на друга единичные в развернутом виде типичные формы потенциалов действия вспышек обеих областей свидетельствуют о описанных изменениях параметров активности.

Таблица 1

**Показатели спонтанных потенциалов действия различных отделов маточной трубы**

Области регистрации и количество экспериментов, n		Амплитуда потенциалов действия (A), мкВ	Средняя скорость нарастания пика(V), мкВ/сек	Продолжительность нарастания пика(T/2), сек	Половина ширины (t), сек
Овариальная область, n=20		103.18 ± 8.01	2100.43 ± 198.30	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0,00
Средняя область, n=20	Вариант А	126.9 ± 7.50	2583.53 ± 79.00	0.07 ± 0.00	0.05 ± 0.00
	Вариант Б	46.19 ± 3.80	705.65 ± 65.20	0.07 ± 0.00	0.06 ± 0.00

Изучение влияния приграничных к среднему сегменту зон миометрия нами проводилось при отделении исходно от данного локуса более дистально расположенного от него цервикального отдела (рис.1, б). Данная постановка эксперимента была применена и для “варианта А”, и для “варианта Б”. Как видно из рис.4, I, при отсечении цервикального отдела от средней зоны маточной трубы наблюдалась лишь небольшая

тенденция к уменьшению величин амплитуды и средней скорости нарастания пика потенциала действия вспышек активности (соответственно до 87.17% P<0.05 и 90% P<0.05 ) (“вариант А”). В отношении единичных потенциалов действия среднего локуса (рис.4, II) (“вариант Б”) отмечались лишь небольшие изменения показателей потенциалов действия (в пределах разброса).

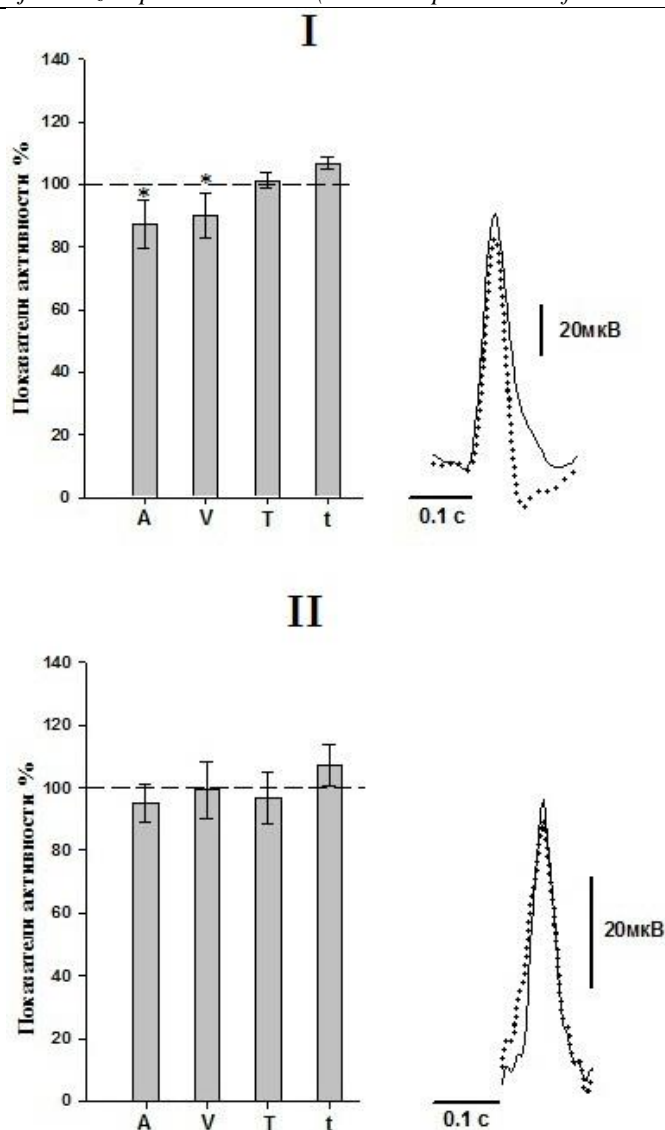


Рис.4 I.Процентное соотношение показателей потенциалов действия всплеск средней области маточной трубы после перерезки “б” (рис.1) (“вариант А”) по отношению к значениям до перерезки (принимаются за – 100%). II. Процентное соотношение показателей единичных потенциалов действия средней области после перерезки “б” (рис.1) (“вариант Б”) по отношению к значениям до перерезки (принимается за 100%).  $n=20$ . Справа – наложения друг на друга усредненных форм потенциалов действия средней зоны до перерезки (сплошной контур) и после перерезки (точечный контур).  $n=20$ .

В следующей серии экспериментов проводилась полная изоляция среднего сегмента путем последующего отсечения от данной зоны проксимально к ней расположенной овариальной области. В экспериментах “варианта А” сразу же отмечалось исчезновение ранее наблюдаемых всплеск активности и по истечении 5 мин. в среднем сегменте миометрия рога стали появляться относительно ритмичные высокоамплитудные

потенциалы действия. Вместе с тем в аналогичной серии экспериментов “варианта Б” наблюдаемые в норме единичные, хаотично возникающие потенциалы действия (рис.2, 2) при полной изоляции среднего локуса почти не изменяли своих характеристик, лишь несколько возрасла величина амплитуды потенциалов действия (на 10%  $P<0.05$ ) (рис.5).

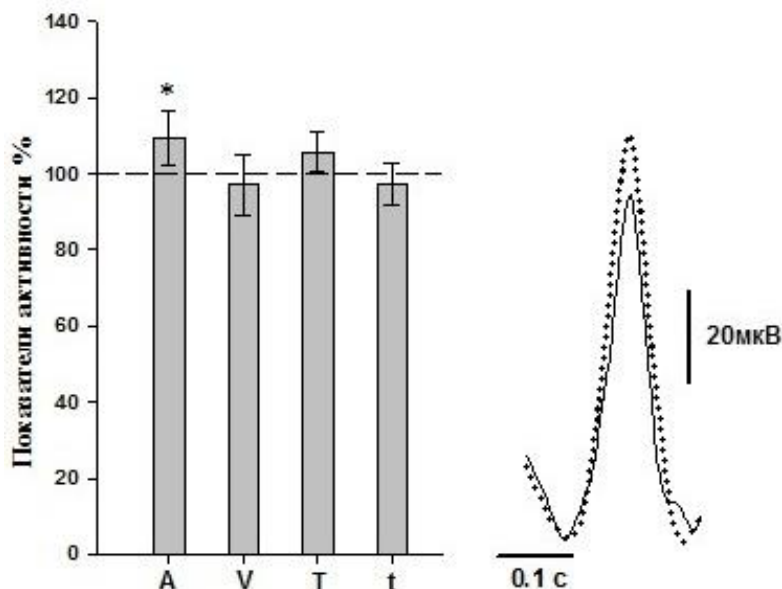


Рис. 5 Процентное соотношение показателей потенциалов действия средней зоны (“вариант Б”) после перерезки “а” (рис.1) по отношению к значениям после перерезки “б” (рис.1) (принимается за 100%).

Справа – наложение друг на друга усредненных форм потенциалов действия средней зоны после перерезки “б” (сплошной контур) и после перерезки “а” (точечный контур).  $n=20$ .

**Выводы из данного исследования и перспективы.** Таким образом, в основном изменение активности среднего сегмента рога наблюдается в экспериментах “варианта А” при изоляции данного локуса от овариальной области, являющейся, как отмечено выше, основной ритмогенной зоной миометрия.

Наблюдаемые нами вспышки активности в среднем сегменте, скорее всего, обеспечиваются волной возбуждения из овариальной зоны рога. Показанная достаточно большая разница в величинах характеристик вспышек активности средней зоны по отношению к таковым овариальной области а также появление высокоамплитудных потенциалов действия после изоляции от овариального локуса, возможно, связаны с физиологическими условиями, при которых регистрируется активность (“вариант А”). Так или иначе, показанное нами влияние окружающих средний сегмент рога областей миометрия на его электрическую активность проявилось лишь в экспериментах “варианта А”.

Ранее было показано, что в небеременной матке в норме распространение возбуждающей волны в маточном роге в связи со слабой электрической связью между клетками охватывает лишь протяженность в несколько миллиметров [14,15,23]. И поэтому, как правило, вспышки активности в этих условиях наблюдаются только в ритмогенных крайних зонах маточного рога. Вместе с тем у крыс при эстральном цикле наряду с наличием электрической активности в овариальной зоне наблюдался ритмогенез и в

середине рога [30]. Более того, блокада активности в исходно ритмогенной овариальной области в этих же условиях не влияла на данный процесс [16].

В работе нами показана возможность возникновения у небеременных крыс вспышек активности наряду с овариальной зоной также и в среднем сегменте рога («вариант А»). Наряду с этими данными в несколько меньшем процентном соотношении к описанным выше результатам (20-25% случаев) в среднем локусе миометрия наблюдались хаотически возникающие пикоподобные потенциалы, которые после полной изоляции данной зоны рога продолжали регистрироваться и, как правило, без существенных изменений характеристик.

Однако совершенно другая реакция на изоляцию средней зоны рога была отмечена при “варианте А”: сразу же после перерезки (рис.1, а) регистрируемые вспышки активности исчезают и минут через 5 наблюдается возникновение единичных потенциалов действия. Интересен тот факт, что единичные потенциалы действия в вспышках активности, регистрируемых из средней зоны до ее изоляции превосходят таковые, наблюдаемые в норме в овариальной зоне. Подобная тенденция наблюдалась и для значений амплитуд вновь возникших потенциалов действия по сравнению с величинами амплитуд потенциалов действия, наблюдаемых в средней зоне как в норме, так и после изоляции данного среднего сегмента маточной трубы (табл.2).

## Показатели активности средней зоны маточной трубы

Условия регистрации	Амплитуда потенциалов действия (А), мкВ			Средняя скорость нарастания пика(V), мкВ/сек			Продолжительность нарастания пика(T/2), сек			Половина ширины(t), сек		
Вариант А перерезка II n=20	84.77 ± 3.10			1571.76 ± 56.90			0.06±0.00			0.05±0.00		
Вариант Б норма n=20	46.19 ± 3.80			705.65 ± 65.20			0.07 ± 0.00			0.06 ± 0.00		
Вариант Б перерезка II n=20	48.06 ± 3.10			680.44 ± 56.90			0.07 ± 0.00			0.07 ± 0.00		
Достоверность различия	(1-2)	(2-3)*	(1-3)	(1-2)	(2-3)	(1-3)	(1-2)*	(2-3)	(1-3)*	(1-2)	(2-3)	(1-3)

Примечание. В строке «Достоверность различия» приведены уровни значимостей отличия средних значений соответствующих показателей для варианта А перерезка II и Вариант Б норма (1-2), варианта Б норма и варианта Б перерезка II (2-3) и варианта А перерезка II и варианта Б перерезка (1-3) \*P<0.05

Возможно, экспериментальные животные, относящиеся к «варианту А» находились в эстральном цикле и высокие значения потенциалов действия связаны с воздействием определенных гормонов, возбуждающих миометрий и обеспечивающих реализацию эстрального цикла путем возникновения единичных контрактур на основе высокоамплитудных потенциалов действия [21]. Данная реакция электрической активности миометрия в этих условиях, как нам кажется, может быть сравнима с активацией латентных пейсмекеров гладкомышечной ткани мочеточников в экстремальных условиях для обеспечения проводимости при патологических условиях [3,28]. Регистрируемые нами хаотически возникающие потенциалы действия в средней зоне рога в норме («вариант Б»), возможно, связаны с небольшими изменениями уровня мембранного потенциала покоя которые способствуют некой вариации возбудимости гладкомышечной ткани миометрия [5,21].

Так или иначе, приведенные результаты свидетельствуют об определенной обособленности электрофизиологических характеристик миометрия среднего сегмента рога по сравнению с таковыми крайних областей органа, которая проявляется для обеспечения эстрального цикла животных. Однако, утверждение данных тезисов требует дальнейших тщательных исследований на различных экспериментальных уровнях.

## Список литературы:

Казарян К.В., Пилипосян Т.А., Унанян Н.Г., Мкртчян Э.Х. 2017. «Значение овариальной области в регуляции спонтанной электрической активности ритмогенных зон миометрия». Журнал эволюционной биохимии и физиологии. Т. 53(5): 368-375.

Казарян К.В., Унанян Н.Г., Акопян Р.Р. 2010. «Характеристики электрофизиологических свойств разных отделов матки и приграничной с ней области маточной трубы у крыс». Росс. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. Т.96 (10) : 981-987.

Казарян К.В., Ванцян В.Ц., Симонян Л.Г. 2011. «Роль гистамина в регуляции спонтанной электрической активности мочеточника крысы и приграничной к нему зоны мочевого пузыря». Росс. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. Т. 97(12) : 1319-1326.

Казарян К.В., Унанян Н.Г. 2013. «Взаимосвязь электрических активностей разных областей миометрия у крыс». Рос. Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 99(10) : 1191-1199.

Anderson GF, Kawarabayashi T, Marshall JM. 1981. «Effect of indomethacin and aspirin on uterine activity in pregnant rats: comparison of circular and longitudinal muscle». Biol Reprod. 24(2): 359-72.

Aguilar H.N., Mitchell B.F. 2010. «Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility». Hum Reprod Update. Nov-Dec; 16(6) : 725-44.

Crane L.H. and Martin L. 1991. «Pace-maker Activity in the Myometrium of the Oestrous Rat: *in vivo* Studies using Video-laparascopy». Reprod. Fertil. Dev.. №3 : 519-27.

Domino M, Pawlinski B, Gajewska M, Jasinski T, Sady M, Gajewski Z. 2018. «Uterine EMG activity in the non-pregnant sow during estrous cycle». BMC Vet Res. V.14(1) : 176.

Garfield R, Sims S, Daniel E. 1977. «Gap junctions: their presence and necessity in myometrium during parturition». Science. 198 : 958-960.

Garfield R.E., Maner W.L. 2007. «Physiology and electrical activity of uterine contractions». Semin. Cell. Dev. Biol. 18(3) : 289-295.

- Huizinga JD, Robinson TL, Thomsen L. 2000. "The search for the origin of rhythmicity in intestinal contraction; from tissue to single cells". *Neurogastroenterol Motil.* 2(1) : 3-9.
- Hirst G.D.S., Ward S.M. 2003. "Interstitial cells: involvement in rhythmicity and neural control of gut smooth muscle". *J. Physiol.* V.550 : 337-346.
- Hunanyan N.G., Kazaryan K.V. 2012. "Electrophysiological characteristics of different areas of the uterus and uterine horns in rats". In: «Физиологические механизмы регуляции деятельности организма». Матер. междунауч. конф., Ереван : 329-334.
- Jung H. 1956. "Conduction and production of excitability in uterus". *Z Geburtshilfe Gynakol.* ; V. 147(1) : 51-71.
- Kao C. Y. 1989. "Electrophysiological Properties of Uterine Smooth Muscle". *Biology of the Uterus*. Springer, New York, USA : 403-454.
- Kelsi N, Dodds Vasiliki Staikopoulos Elizabeth A.H. Beckett. 2015. "Uterine Contractility in the Nonpregnant Mouse: Changes During the Estrous Cycle and Effects of Chloride Channel Blockade". *Biology of Reproduction*, V. 92(6). 141 : 1-15.
- Kao C.Y. 1959. "Long-term observations of spontaneous electrical activity of the uterine smooth muscle". *Am. J. Physiol.* V.196 (2) : 343-350.
- Lammers W. J. E. P. 2012. "The Electrical Activities of the Uterus During Pregnancy". *Reproductive Sci.* V.20 (2) : 182-189.
- Lammers WJ1, Mirghani H, Stephen B, Dhanasekaran S, Wahab A, Al Sultan MA, Abazer F. 2008. "Patterns of electrical propagation in the intact pregnant guinea pig uterus". *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 294(3) : 919-28.
- Malgorzata Domino, Bartosz Pawlinski, Magdalena Gajewska, Tomasz Jasinski, Maria Sady, and Zdzislaw Gajewski. 2018. "Uterine EMG activity in the non-pregnant sow during estrous cycle". *BMC Vet Res* 14 : 176.
- Maul H., Maner W. L., Saade G.R., Garfield R.E. 2003. "The physiology of uterine contractions". *Clin. Perinatol.* V.30 : 665-676.
- Marshall JM. 1962. "Regulation of activity in uterine smooth muscle". *Physiol Rev Suppl.* 5 : 213-27.
- Mancinelli R., Guariglia L., Racanicchi C., Bertuzzi A., Salinari S., Vitelli R. 1988. "In vitro motility of non-pregnant rat uterine horns". *Q J Exp Physiol.* 73(4) : 459-69.
- Miller SM1, Garfield RE, Daniel EE. 1989. "Improved propagation in myometrium associated with gap junctions during parturition". *Am J Physiol.* 256 (1 Pt 1) : 130-141.
- Parkington H.C., Coleman H.A. 2001. "Excitability in uterine smooth muscle". *Front. Horm. Res.* V. 27 : 179-200.
- Porter, D.G., 1975. "The myometrium, The Uterus", Finn, C.A. and Porter, D.G., Eds., Elek, London : 133-238.
- Rabotti, C. M. Mischi. 2015. "Propagation of electrical activity in uterine muscle during pregnancy". *Acta Physiol (Oxf).* 213(2) : 406-416.
- Santicioli P, Maggi CA. 1998. "Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis". *Pharmacol Rev.* 50 (4) : 683-722.
- Shmygol A, Blanks AM, Bru-Mercier G, Gullam JE, Thornton S. 2007. "Control of uterine Ca<sup>2+</sup> by membrane voltage: toward understanding the excitation-contraction coupling in human myometrium". *Ann N Y Acad Sci.* Apr;1101:97-109 .
- Talo A, Kärki A.E. 1976. "Electric Activity of the Rat Myometrium In Vivo during the Estrous Cycle". *Acta physiol. Scand.*, V. 97, p. 495-500.
- Wray S. 1993. "Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation". *Am J Physiol.* 264(1 Pt 1) : 1-18.

**Poletkina I. I.**

*Candidate of biology  
Associate Professor of anatomy and physiology  
Volgograd state Academy of physical culture*

**Sedich N. V.**

*Doctor of pedagogy  
Professor of adaptive physical culture Department  
Volgograd state Academy of physical culture*

**Balueva V. A.**

*Candidate of biological Sciences, associate Professor  
Vice-rector for academic Affairs  
Volgograd state Academy of physical culture*

## THE ROLE OF HYPERCAPNIC STIMULUS IN OPTIMIZATION OF WORKING HYPERPNEA IN MUSCLE TRAINING

**Полеткина И.И.**

*Кандидат биологических наук  
Доцент кафедры анатомии и физиологии  
Волгоградская государственная академия физической культуры*

**Седых Н.В.**

*Доктор педагогических наук  
Профессор кафедры адаптивной физической культуры  
Волгоградская государственная академия физической культуры*

**Балуева В.А.**

*Кандидат биологических наук, доцент  
Проректор по учебной работе  
Волгоградская государственная академия физической культуры*

## РОЛЬ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОГО СТИМУЛА В ОПТИМИЗАЦИИ РАБОЧЕГО ГИПЕРПНОЭ ПРИ МЫШЕЧНОЙ ТРЕНИРОВКЕ

**Summary.** Theoretical and practical aspects of the mechanisms of regulation of breathing in muscular activity.

**Аннотация.** Теоретические и практические аспекты механизмов регуляции дыхания при мышечной деятельности.

*Key words: regulation of breathing, muscular work, ventilatory response, the hypercapnic stimulus, hyperpnea.*

*Ключевые слова: регуляция дыхания, мышечная работа, вентиляторные реакции, гиперкапнический стимул, гиперпноэ.*

Последние достижения в представлениях о механизмах регуляции дыхания при мышечной деятельности заключаются в том, что основное внимание уделяется сложному взаимодействию различных стимулов и уровней регуляции дыхания [1, 4]. Однако вопрос о взаимодействии различных механизмов, определяющих адекватность вентиляции при мышечной деятельности с позиции теории регулирования можно свести в три основных принципа: регуляции по отклонению, возмущению и прогнозированию [2, 3]. Все указанные механизмы обеспечивают соответствие легочной вентиляции характеру и мощности выполняемой нагрузки. В то же время участие конкретных механизмов в регуляции дыхания при мышечной работе определяется, во-первых, воздействием специфических для различных видов деятельности регуляторов, которые можно причислить к двум основным группам: хеморецепторным или гомеостатическим

(воздействие гуморальных факторов - автономный уровень РД и нейрогенным).

**Цель** нашего исследования - изучение потребностей механизмов регуляции дыхания при мышечной деятельности в связи с адаптацией к ней организма человека и установление на этой основе новых критериев этой адаптированности по показателям вентиляторных реакций на физические нагрузки.

Вопрос о механизмах оптимизации рабочего гиперпноэ тесно связан с пониманием основных стимулов, определяющих уровень вентиляции при мышечных нагрузках. Выделяют два таких механизма: хеморецепторный и нейрогенный. Поскольку главным стимулом хеморецепторной природы является гиперкапнический [1, 3, 4], рассмотрим, как меняется его роль в организации рабочего гиперпноэ в связи с адаптацией к напряженным физическим нагрузкам.

Для анализа был предложен следующий два методический подход: оценена устойчивость к

максимальному гиперкапническому сдвигу и уровень индивидуальной вентиляторной чувствительности к CO<sub>2</sub> у спортсменов, находящихся на различных этапах адаптации к физическим нагрузкам.

Исследования проведены на 36 пловцах и 27 легкоатлетах-бегунах (общее число исследований – 169). Представленные в таблице данные позволяют заключить, что высококвалифицированные пловцы обладают более низкой V<sub>ЧСО<sub>2</sub></sub> (1,64±0,10 л/мин\*мм рт.ст.), чем менее подготовленные пловцы (2,43±0,28 л/мин\*мм рт.ст.). Причем показатель V<sub>ЧСО<sub>2</sub></sub> у более адаптированных

пловцов ниже показателей для обычных здоровых людей [1, 2]. Отмечена тенденция к снижению V<sub>ЧСО<sub>2</sub></sub> у пловцов-стайеров по сравнению с пловцами-спринтерами.

Исследования показали, что высококвалифицированные пловцы более устойчивы к перенесению максимального гиперкапнического сдвига (71,72±0,52 мм рт.ст.), чем менее подготовленные (68,28±1,22 мм рт.ст.). Пловцы-стайеры более устойчивы к гиперкапнии, чем пловцы-спринтеры. Аналогичные данные получены в группе бегунов.

Таблица 1

**Показатели вентиляторной чувствительности к CO<sub>2</sub> и максимального гиперкапнического сдвига у пловцов и легкоатлетов различной степени подготовленности**

Специализация	Квалификация	Показатели		
		P <sub>A</sub> CO <sub>2</sub> max мм рт.ст.	S л/мин мм рт.ст.	t мин.
Плавание (n=36)	МС (n=10)	71,22±0,52	1,64±0,10	5,65±0,43
	КМС (n=12)	71,30±0,60	1,86±0,13	6,04±0,18
	I-II (n=14)	68,28±1,22 *	2,43±0,28*	5,89±0,20
	Спринтеры (n=20)	68,46±0,83	2,36±0,12	5,75±0,22
	Стайеры (n=16)	72,47±0,73*	1,60±0,07*	6,03±0,22
Легкая атлетика (n=27)	МС, КМС, I (n=12)	75,59±1,06	1,63±0,10	5,83±0,23
	II-III (n=15)	67,32±1,67*	2,43±0,13*	5,70±0,23
	Спринтеры (n=14)	65,70±1,29	2,45±0,13	5,60±0,24
	Стайеры (n=13)	73,94±0,64*	1,67±0,12*	5,50±0,22

Примечание: \* - различия статистически достоверны при P <0,05

Таким образом, люди, более адаптированные к напряженной мышечной деятельности, имеют более низкую V<sub>ЧСО<sub>2</sub></sub> и большую устойчивость к гиперкапнии, чем менее адаптированные. Однако является ли это следствием отбора или адаптации хеморецепторного аппарата к рабочим гиперкапническим сдвигам, трудно дифференцировать, также как в исследованиях водолазов, ныряльщиков и спортсменов [2, 3].

**Выводы.** Таким образом, более адаптированные к физическим нагрузкам люди имеют более низкую V<sub>ЧСО<sub>2</sub></sub> и большую устойчивость к максимальному гиперкапническому сдвигу.

**Список литературы:**

1. Бреслав И.С. Как управляется дыхание человека /И.С. Бреслав– Л., Наука, 1985. – 160 с.

2. Вагин Е.Ю. Системные механизмы целенаправленного увеличения задержки дыхания при спортивной деятельности /Ю.Е. Вагин, И.Е. Зеленкова, Н.А. Фудин. – Ж.: Спортивная медицина: наука и практика. – 2015. - № 2. – С. 24-32.

3. Колядич И.Е. Взаимодействие центральных и периферических хеморецепторов в условиях гипоксии и гиперкапнии /И.Е. Колядич //Оториноларингология Восточная Европа. – 2013. - № 3. – С. 63-75.

4. Мякиченко Е.Б. Некоторые аспекты использования условий гипоксии в тренировочном процессе спортсменов зимних циклических видов спорта /Е.Б. Мякиченко, А.Е. Крючков, М.П. Шестаков, - Вестник спортивной науки. – 2016. - № 5. – С. 22-27.

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

**Karpenko O.O.**

*Postgraduate Student*

*Bogomolets National Medical University*

*ORCID 0000-0002-6530-7543*

**Netiazhenko V.Z.**

*Corresponding Member of NAMS of Ukraine, professor*

*Bogomolets National Medical University*

**Plenova O.M.**

*Associate professor*

*Bogomolets National Medical University*

## ITGB3 GENE POLYMORPHISM AND ITS RELATION TO PLATELET PHASE OF HEMOSTASIS ACTIVITY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES

**Summary.** One of the urgent problems of modern health care is the elucidation of the molecular-genetic basis of the development of cardiovascular diseases. One of the effective approach to studying the role of genetic mechanisms of pathogenesis is associated with the selection of genes that have the greatest contribution to the regulation of primary hemostasis, ensuring the adequacy of the platelet response. The GP IIb/IIIa receptor is the major platelet receptor whose molecular defects can lead to platelet hyperaggregation. The ITGB3 gene (GPIIIa) encodes a protein component of the platelet fibrinogen receptor, which provides the interaction of platelets with blood plasma fibrinogen, resulting in platelet aggregation and thrombus formation. The main goal of the study is to assess platelet aggregation activity in patients with various forms of coronary artery disease in combination with type 2 diabetes and different polymorphism of ITGB3 gene.

*Key words: platelets, gene polymorphism, thrombus, diabetes, aggregation.*

**Introduction.** In recent years, genetic risk factors for coronary artery disease (CAD) have been extensively studied in connection with the development of molecular genetics methods. The main area of genetic research is the study of associations of candidate genes with the risk of developing the disease. First of all, these are genes whose products are operated in the blood coagulation system or affect the physiology of the vessel wall. The development of CAD are based on two main processes - atherosclerosis and thrombosis [7]. Attention should be paid to the fact that atherosclerotic vascular changes are more typical for the elderly. In young patients the greater contribution to the formation of pathology is made by disorders in the coagulation system that lead to increased thrombus formation [5]. Based on the above, it should be emphasized that the polymorphism of genes of the hemostasis system plays an essential role in the etiology of CAD. Detection of genetic markers of thrombophilic conditions can significantly increase the possibility of adequate pathogenetic treatment and prevention of acute circulatory disorders, especially in young working age, which is important for medical and social matter.

The study of the genetic aspects of thrombosis testifies to the prevalence of the latter in people with "unfavorable" alleles of proteins participating in the hemostatic cascade [4].

Platelet glycoprotein receptors play a significant role in platelet adhesion and aggregation during thrombus formation, allowing them to be considered as candidate genes for association with acute coronary syndrome and other cardiovascular diseases. Thus, the polymorphism of the genes that regulate the expression

or activity of these receptors can influence the course and consequences of any disease that is involved in the pathogenesis of the hemostasis system. According to M.J. Quinn, E.J. Topol [9 - 11], the contribution of genetic factors to the variability of platelet reactivity is about 30%. In O'Donnell et al. [2] has shown that hereditary factors make significant adjustments (20-30%) in the state of platelet aggregation, while the proportion of different clinical parameters account for from 4 to 7%.

The most important feature in platelet activation is the modification of the IIb/IIIa membrane glycoprotein complex. As a result of conformational changes, the complex acquires the ability to bind fibrinogen, thereby creating bridges between activated platelets. This results in the aggregation of blood platelets, which ends in the formation in the area of the vascular wall of the platelet thrombus.

The GP IIb/IIIa receptor is the major platelet receptor whose molecular defects can lead to platelet hyperaggregation. The complex is expressed by platelets, and the main ligand is fibrinogen. The complex consists of two subunits that are covalently interconnected. Subunits IIb and IIIa are encoded by different genes located close to each other on the 17th chromosome. The ITGB3 gene (GPIIIa) encodes a protein component of the platelet fibrinogen receptor. This receptor provides the interaction of platelets with blood plasma fibrinogen, resulting in platelet aggregation and thrombus formation [6].

In 1989, a point mutation C1565T in the second exon of the ITGB3 gene was described, which leads to the replacement of leucine (Leu) with proline (Pro) in the 33rd position of the GPIIIa protein (rs5918), which



entails conformational changes in the N-terminal disulfide loop GPIIIa belonging to the fibrinogen binding site.

Pro-33 carriers have increased ADP-induced platelet aggregation in vitro experiments, with increased signaling of complex IIb/IIIa and platelet cytoskeletal remodeling. Platelets carrying ITGB3 Pro33 have a lower activation threshold, i.e. more prone to aggregation.

It is noted that at variant 1565C of the ITGB3 gene, the risk of thrombosis is increased by 2.7 times [8]. According to some sources, the frequency of distribution in the European population is 85% and 15% for Leu-33 and Pro-33 variants, respectively [12, 13]. Allele C was found in 14% of European countries, and the distribution of the three genotype variants in the general population was as follows: C/C - 2%, C/T - 24%, T/T - 74% [1].

**Goal.** Analyze the results of a genetic study of platelet glycoprotein receptors for fibrinogen and platelet aggregation activity in patients with various forms of CAD in combination with type 2 diabetes (T2D).

**Materials and methods.** In the course of the study we examined 120 patients who were treated at the emergency cardiology department of Kyiv City Clinical Hospital #1: 30 patients with acute coronary syndromes (ACS), 30 patients with ACS in combination with T2D, 30 patients with chronic coronary syndromes (CCS), 30 patients with CCS in combination with T2D and 15 practically healthy (control group). Among the surveyed sick men there were 63 (52.5%), women - 57 (47.5%). The mean age of patients was  $64.2 \pm 10.01$  years (40 to 84 years). The initial examination was performed on the first day after hospitalization of the patient.

All patients were treated according to the protocols of management of patients with stable angina, STEMI/non-STEMI, unstable angina. Patients received antiplatelet treatment with acetylsalicylic acid and clopidogrel. Treatment of T2D was performed according to the appointments of the endocrinologist [3].

The study of hemostatic parameters in venous blood was performed immediately upon admission of the patient to the emergency cardiology department.

Studies were performed in platelet-rich plasma (PRP) and platelet-poor plasma (PPP). The study of platelet functional activity was performed on a “Biola Aggregation Analyser” - laser aggregator with computerized analysis of the light transmission curves and the characteristics of platelet aggregates. The presence of spontaneous platelet aggregation and stimulated aggregation was studied. As aggregation inducers, ADP (“Reanal”) at a final concentration of  $1,5 \times 10^{-6}$  M and arachidonic acid (AA) (“Reanal”) at a final concentration of  $1,2 \times 10^{-6}$  M were used. All inductors were used at low concentrations, which consistent with current concepts and requirements for studies of platelet aggregation properties in thrombophilic conditions.

For molecular genetic analysis, DNA samples from patients isolated from venous blood by the sorbent method were used. The C1565T polymorphism of the ITGB3 gene was determined by the polymerase chain reaction (PCR) method using a two-primer system.

The results of the study were processed using statistical methods. When evaluating each metric group, the type of metric distribution was evaluated. Medians of the interquartile scale groups (25th and 75th percentile scores) were used to center the variables. For pairwise comparison of groups, the criterion U - Mann-Whitney was used. To assess the correlation of indicators between groups, we performed Spearman correlation analysis.

**Results of the research.** Analysis of the spread of the ITGB3 genotype in the study population of patients revealed that the presence of T2D was not associated with the polymorphisms of the gene, which is shown in table 1, so in the further study comparisons were made in generalized groups of patients with ACS (n = 60, group I) and CCS (n = 60, group II) without isolation of subgroups of patients with T2D.

Таблиця 1

**Distribution of ITGB3 gene polymorphism**

ACS (n=60)			
ITGB3 polymorphism	With T2D (n=30)	W/o T2D (n=30)	p 1-2
	1	2	
T/T	22 (73,34%)	21 (70%)	p>0,05
T/C	5 (16,67%)	5 (16,67%)	p>0,05
C/C	3 (10%)	4 (13,34%)	p>0,05
CCS (n=60)			
	With T2D (n=30)	W/o T2D (n=30)	p 1-2
	1	2	
T/T	27 (90%)	26 (86,67%)	p>0,05
T/C	3 (10%)	2 (6,67%)	p>0,05
C/C	0	2 (6,67%)	p>0,05

Genotyping of patients showed that the polymorphism of the ITGB3 gene in group I had the following distribution: T/T - 71,7% (n = 43), T/C -

16,6% (n = 10), C/C - 11,7% (n = 7), and in group II: T/T - 88,3% (n = 53), T/C - 8,3% (n = 5), C/C - 3,3% (n = 2) (Fig. 1).

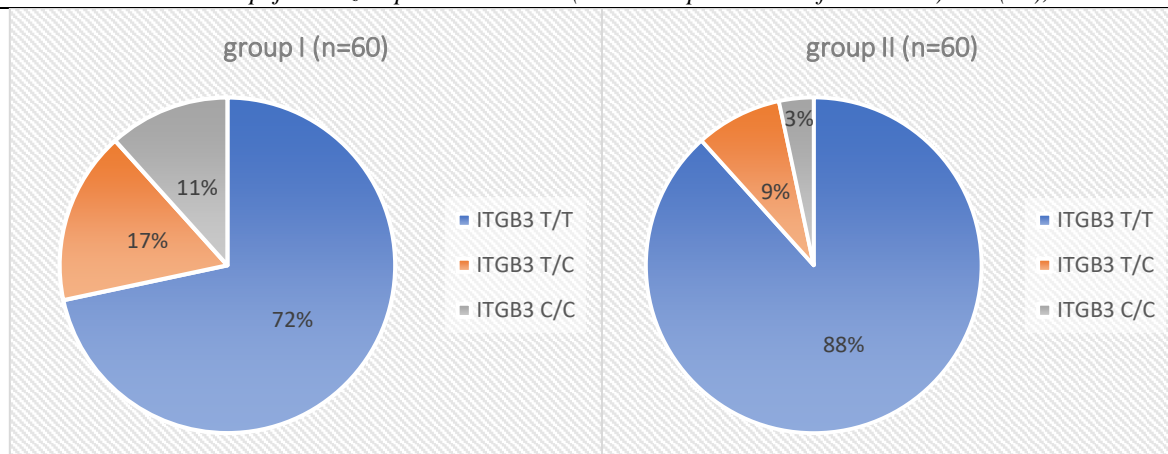


Fig. 1. Distribution of genotypes among patients

Thus, a mutation of the C allele of the ITGB3 gene was observed in 28% of patients with ACS, instead, it was present in only 12% of patients with CCS. Therefore, patients with a C-allele were more likely to develop ACS, the basis of which is known to be activation of coronary thrombus formation. Given the exceptional role of platelets in the pathogenesis of coronary thrombosis and the importance of glycoprotein receptors in its realization, it is possible to

state the importance of genetic predisposition to the disease in this scenario.

To confirm the role of ITGB3 gene polymorphisms in the activation of hemocoagulation processes, platelet aggregation capacity in group I was studied (Table 2). All patients in this group were divided into subgroups depending on the ITGB3 gene polymorphism.

Table 2

#### Indicators of platelet hemostasis in the examined patients

	ITGB3 gene polymorphism			Control group (n=15)
	T/T (n=43)	T/C (n=10)	C/C (n=7)	
	1	2	3	
Spontaneous platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	2,47 [1,7; 3,7]*** 2,24 [1,6; 3,1]	4,37 [2,5; 5,9]*** 2,91 [1,9; 5,2]	4,81 [4,2; 6,1]*** 3,89 [2,9; 4,2]***	0,88 [0,5; 1,1] 1,64 [1,3; 2,8]
Average size of units	1,19 [1,0; 2,4]*	1,13 [0,9; 1,7]	1,01 [0,9; 2,5]	1 [0,9; 1,1]
AA-induced platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	21,5 [15,3; 30,1]*** 16,7 [10,0; 24,3]***	22,5 [18,9; 30,1]* 16,85 [11,6; 29,4]*	26,25 [21,8; 33,5]* 24,95 [12,3; 49,2]	36,4 [32,0; 42,6] 41,9 [24,1; 56,0]
ADP-induced platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	37,2 [21,3; 44,6]* 25,12 [10,4; 64,2]	43,13 [33,2; 60,2] 43,65 [26,2; 81,1]	72,9 [56,4; 86,4]** 95,7 [88,1; 113,0]***	43,5 [36,5; 52,6] 48,9 [44,4; 73,5]

It was found that indicators of the degree of spontaneous platelet aggregation were significantly different from the control group in all subgroups of the examined patients, with the highest indicator was recorded in the subgroup C/C - 4,81 [4,2; 6,1], which exceeded the control value by 5.46 times ( $p < 0.001$ ). Note that the presence of C-allele was associated with an increase in the degree of spontaneous aggregation relative to T/T polymorphism by 76.92% in the T/C subgroup ( $p < 0.01$ ), and by 94.74% in the C/C subgroup ( $p < 0.001$ ). The corresponding changes also affected the speed of spontaneous platelet aggregation.

Analyzing the indicators of AA-induced platelet aggregation, it was found that its degree in the subgroup of patients with C/C genotype was greater by 22% compared to the T/T subgroup and by 16.6% - compared to the T/C subgroup, the difference between the subgroups did not become statistically significant ( $p > 0.05$ ). Significantly lower values for the control group in all subgroups of patients can obviously be explained by treatment with acetylsalicylic acid, which has an effect on AA metabolism, which leads to a decrease in the response of platelets to this inducer. Thus, the severity of the decrease in the degree and rate

of AA-induced platelet aggregation can be considered as a criterion for the effectiveness of therapy. It should be noted that in the absence of a significant difference in these parameters between subgroups of patients with different polymorphisms of the ITGB3 gene, a clear tendency to lower values of AA aggregation was observed in patients with the native T/T genotype. Instead, platelets of patients with the C/C genotype showed a less adequate response to treatment, which was confirmed by the absence of a statistically significant difference in AA-aggregation of platelets from control.

Regarding to the degree of ADP-induced aggregation in the subgroups, it was noted that the highest indicator was recorded in the C/C subgroup, it was 1.68 times higher than the control group ( $p < 0.01$ ). It should be noted that all patients received treatment with clopidogrel, which has a direct effect on ADP-platelet aggregation. Therefore, the increase in platelet response to this inducer can be regarded as a paradoxical response and evidence of drug inefficiency. Carrier of the mutant C allele was found

to cause an increase in ADP aggregation relative to the T/T genotype by 15.94% in the T/C group ( $p > 0.05$ ) and a significant increase in the C/C subgroup as compared to the T/C group. (69.02%,  $p < 0.05$ ) and relative to the T/T group (95.7%,  $p < 0.001$ ). The rate of ADP-induced aggregation had similar trends in degree. Thus, the speed index in the C/C subgroup was 2.19 times and 3.8 times higher than in the T/C subgroups ( $p < 0.01$ ) and T/T ( $p < 0.001$ ), respectively.

In the group of patients with CCS, the indices of the degree of spontaneous platelet aggregation were significantly different from the control group in all subgroups of the examined patients, that is, similar to the trend observed in patients of group I (Table 3). The highest rate of spontaneous aggregation was recorded in the C/C subgroup - 2.18 [2.04; 2.31], which exceeded the control value by 2.48 times ( $p < 0.05$ ). Although the cross-group comparison showed no significant difference, the tendency for an increase in spontaneous platelet response was clearly observed in patients with the existing C-allele. However, no similar changes in the rate of spontaneous aggregation were observed.

Table 3

Indicators of platelet hemostasis in the examined patients

	ITGB3 gene polymorphism			Control group (n=15)
	T/T (n=43)	T/C (n=10)	C/C (n=7)	
	1	2	3	
Spontaneous platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	1,11 [0,8; 1,4]* 2,09 [1,3; 2,9]	1,59 [1,5; 1,9]** 2,91 [2,5; 2,9]	2,18 [2,0; 2,3]* 2,13 [1,64; 2,6]	0,88 [0,5; 1,1] 1,64 [1,3; 2,8]
Average size of units	1,01 [0,84; 1,16]	0,78 [0,74; 0,84]	1,53 [1,01; 2,04]	1 [0,9; 1,1]
AA-induced platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	33,2 [24,2; 41,7] 44,13 [34,1; 52,1]	36,2 [36,2; 36,5] 62,3 [52,1; 62,9]	40,52 [38,9; 42,2] 99,52 [70,1; 129]	36,4 [32,0; 42,6] 41,9 [24,1; 56,0]
ADP-induced platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	33,6 [26,1; 43,2]* 31,3 [12,7; 44,3]*	54,8 [49,3; 60,2] 86,8 [78,6; 101]	81,4 [76,4; 86,4]* 107 [101; 113]*	43,5 [36,5; 52,6] 48,9 [44,4; 73,5]

It was found that the rate of AA-induced platelet aggregation in the subgroup of patients with C/C genotype was higher by 21% compared to subgroup T/T ( $p > 0.05$ ) and by 11.9% - compared to subgroup T/C ( $p > 0.05$ ). When comparing the indicators of the degree of aggregation in the subgroups with the control group, no significant difference was found ( $p > 0.05$ ). The rate of AA-induced aggregation in the C/C mutation subgroup was 125.51% and 59.74% higher, respectively, than in the T/T and T/C subgroups, respectively ( $p > 0.05$  for both cases).

Analyzing the indicators of the degree of ADP-induced aggregation in subgroups, it was noted that the highest indicator was recorded in the C/C subgroup - 1.68 times higher than the control group ( $p < 0.01$ ).

Carrier of the mutant C-allele was found to cause an increase in ADP aggregation relative to the T/T genotype by 63.1% in the T/C group ( $p < 0.01$ ) and a significant increase in the C/C subgroup as compared to the T/C group. (48.5%,  $p > 0.05$ ) and relative to the T/T group (142.26%,  $p < 0.05$ ). The speed of ADP-induced aggregation had similar trends in degree. Thus, the speed index in the C/C subgroup was 1.23 times higher and 3.42 times higher than in the T/C subgroups ( $p > 0.05$ ) and T/T ( $p < 0.05$ ), respectively.

The assessment of the interdependence between platelet hemostasis and ITGB3 gene polymorphisms, shown in Table 4, in the group of patients with ACS revealed a significant positive correlation between the

degree of spontaneous aggregation, the degree and speed of ADP-induced aggregation and gene mutation.

Таблиця 4

**Оцінка кореляційних зв'язків між показниками тромбоцитарного гемостазу та поліморфізмів гена ITGB3**

	Group I (n=60)		Group II (n=60)	
	ITGB3	P	ITGB3	P
Spontaneous platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	0,534766 0,249234	p<0,05 p>0,05	0,362285 0,134566	p<0,05 p>0,05
Average size of units	-0,042208	p>0,05	-0,049226	p>0,05
AA-induced platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	0,147514 0,154478	p>0,05 p>0,05	0,104433 0,385296	p>0,05 p<0,05
ADP-induced platelet aggregation: Degree, %; Speed, %/min.	0,466312 0,449846	p<0,05 p<0,05	0,442282 0,472420	p<0,05 p<0,05

At the same time, when looking for a correlation between the analyzed parameters in the group of patients with CCS, a significant positive correlation was found between the degree of spontaneous platelet aggregation and the mutation of the allele, as well as between the rate of AA-induced aggregation, indicators of ADP-induced aggregation and polymorphism.

**Conclusions:**

1. Polymorphisms of the ITGB3 gene in patients with acute and chronic coronary syndromes are not associated with the comorbid presence of type 2 diabetes.

2. The degree of spontaneous platelet aggregation has a clear dependence on the ITGB3 genotype, with the presence of a mutated C-allele accompanied by an increase in aggregation capacity, the maximum values of which are observed in the case of a homozygous C/C mutation.

3. Evaluation of the effectiveness of dual antiplatelet therapy based on the analysis of platelet response to mechanism-dependent aggregation inducers indicates the insufficient effect of acetylsalicylic acid and, in particular, clopidogrel in patients with C/C genotype. This suggests the presence of a genetic component in the formation of resistance to antiplatelet drugs.

**References:**

1. Bonfitto, P. H., Naime, A. C. A., Lopes-Pires, M. E., Goulart, G., Mendes-Silverio, C. B., Bueno, P. I., ... & Marcondes, S. (2018). Platelet activity is negatively modulated by tumor necrosis factor alpha through reductions of cytosolic calcium levels and integrin alphaIIb beta3 phosphorylation. *Thrombosis Research*, 172, 44-50.

2. Feng, D., Lindpaintner, K., Larson, M. G., Rao, V. S., O'Donnell, C. J., Lipinska, I., ... & Muller, J. E. (1999). Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1 A2 polymorphism: the

Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(4), 1142-1147.

3. Foster, J. G., Wood, S. K., Pfeffer, M. A., DeMets, D. L., Garber, A., & Hennekens, C. H. (2018). ASPIRIN FOR PRIMARY PREVENTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *Endocrine Practice*, 24(10), 925-927.

4. Grinshtein, Y. I., Kosinova, A. A., Grinshtein, I. Y., Subbotina, T. N., & Savchenko, A. A. (2018). The Prognostic Value of Combinations of Genetic Polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19\* 2 Genes in Predicting Cardiovascular Outcomes After Coronary Bypass Grafting. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 22(4), 259-265.

5. Jastrzebska, M., Lisman, D., Szelepajlo, A., Oledzki, S., Chelstowski, K., Clark, J. S., & Siennicka, A. (2019). Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism. *JPP*, (2), 01.

6. Jiang, H., Su, R., & Hong, Q. (2019). Correlation Analysis of Platelet Aggregation Rate Detected by Platelet Analyzer, Platelet Aggregometer and Thromboelastography. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 27(5), 1622-1626.

7. Kafian, S., Wallén, H., Samad, B. A., & Mobarrez, F. (2019). Microvesicles from patients with acute coronary syndrome enhance platelet aggregation. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 79(7), 507-512.

8. Miyashita, N., Onozawa, M., Hayasaka, K., Yamada, T., Migita, O., Hata, K., ... & Kahata, K. (2018). A novel heterozygous ITGB3 p. T720del inducing spontaneous activation of integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 in autosomal dominant macrothrombocytopenia with aggregation dysfunction. *Annals of hematology*, 97(4), 629-640.

9. Quinn, M. J., Plow, E. F., & Topol, E. J. (2002). Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors:

recognition of a two-edged sword?. *Circulation*, 106(3), 379-385.

10. Quinn, M. J., Byzova, T. V., Qin, J., Topol, E. J., & Plow, E. F. (2003). Integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 and its antagonism. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 23(6), 945-952.

11. Quinn, M. J., & Topol, E. J. (2001). Common variations in platelet glycoproteins: pharmacogenomic implications. *Pharmacogenomics*, 2(4), 341-352.

12. Shabana, N. A., Ashiq, S., Ijaz, A., Khalid, F., ul Saadat, I., Khan, K., ... & Shahid, S. U. (2018).

Genetic risk score (GRS) constructed from polymorphisms in the PON1, IL-6, ITGB3, and ALDH2 genes is associated with the risk of coronary artery disease in Pakistani subjects. *Lipids in health and disease*, 17(1), 224.

13. Tsantes, A. E., Taichert, M., Kyriakou, E., Katogiannis, K., Lytras, T., Gialeraki, A., ... & Poulis, A. (2019). The prognostic value of multiple electrode aggregometry and light transmittance aggregometry in stable cardiovascular patients with type 2 diabetes mellitus. *Thrombosis research*.

*Pitakova Ivelina MD,*  
*ophthalmology*  
*Eye Clinic "St. Nicholas"*

## HOW DO WE CLASSIFY BLINDNESS - H54 ACCORDING TO ICD – 10

*Д-р Ивелина Йорданова Питакова*  
*офтальмолог ОМЦ*  
*"Св. Николай Чудотворец" – Варна*

## КАК КЛАСИФИЦИРАМЕ СЛЕПОТАТА – H54. ПО МКБ – 10

*Keywords: blindness, ICD-10, low vision, DR, ARMD*

*Ключови думи: слепота, МКБ-10, ICD-H54, ДР, АМД*

Visual acuity is a measure of the ability of the visual sensory system to distinguish the smallest details of visual objects. Visual acuity and field of vision are considered the two criteria by which groups of the visually impaired are classified. According to the best visual acuity with the correction of the better-sighted eye, there are two main types of visual deficits – blindness and low vision. Globally, approximately 1.3 billion people are estimated to live with some form of visual impairment. Most people with visual impairments are over 50 years of age.

The definitions of low vision and blindness are very varied. The World Health Organization provides the following definition (1): according to the WHO, reduced vision is defined as visual acuity  $<0.3$  (logMAR  $\sim$  to 0.52) and / or field of vision  $<20^\circ$ , and blindness as visual acuity  $<0.05$  (logMAR  $\sim$  to 1.30) and / or field of vision  $<10^\circ$ . Blindness, Latin *Anopia*, is a condition of functional loss of visual perception, which may be due to ophthalmic or neurological causes. Different definitions of reduced vision and blindness exist in countries around the world. For instance in the United States (2) the definition is as follows: "Low vision refers to visual impairment that cannot be corrected by surgery, pharmaceuticals, glasses or contact lenses; it is often characterized by partial vision, such as blurred vision, blind spots or tunnel vision." The Canadian National Institute for the Blind (3) says that "... vision between 20/60 and 20/190 is called partial blindness or low vision. If the change in vision is up to 20/200 or worse, the person will still have some vision but will be classified as blind if their

field of vision or the perimeter they can see is less than  $20^\circ$  – despite the fact that their vision is better than 20/200". According to Greek law, a blind person is defined as a person whose visual acuity is less than 1/20 in the better eye with the best possible correction. (4) A person even with satisfactory visual acuity, but with peripheral vision limited to 10 degrees or less, is presumed to be blind.

Israel has maintained a register of the blind since 1987. Patients are monitored by ophthalmologists and recorded if they have a visual acuity of  $<$  or  $= 0.05$  (20/400) or a field of view with a radius of  $<20$  degrees. This report includes data on 18,891 persons registered between 1987 and 1999. The main causes of blindness in the complete registry are age-related macular degeneration (AMD) and glaucoma (14%), followed by diabetic retinopathy (11%). (5) The Tajimi-town study on the prevalence and causes of low vision and blindness in the Japanese adult population identified low vision and blindness as BCVA for the better eye from 20/60 to 20/400 and worse from 20/400, respectively. (6)

### **Blindness classification**

#### **1. ICD-10**

The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (7) was first introduced in 1893. The ICD-10 was developed in 1992 by WHO and consists of 21 sections (Table 1), using the letter H in class 7, *Diseases of the eye and its appendages*. The ICD is revised periodically, and after many revisions, the 11th version is already underway.

## ICD-10

<b>H54</b> <b>ICD code</b>	<b>Blindness and low vision</b> <b>Level of visual impairment in a person</b>
<b>H54.0</b>	<b>Blindness, both eyes</b> Visual impairment categories 3, 4, 5 in both eyes.
<b>H54.1</b>	<b>Blindness, one eye, low vision other eye</b> Visual impairment categories 3, 4, 5 in one eye, with categories 1 or 2 in the other eye.
<b>H54.2</b>	<b>Low vision, both eyes</b> Visual impairment categories 1 or 2 in both eyes.
<b>H54.3</b>	<b>Unqualified visual loss, both eyes</b> Visual impairment category 9 in both eyes.
<b>H54.4</b>	<b>Blindness, one eye</b> Visual impairment categories 3, 4, 5 in one eye [normal vision in other eye].
<b>H54.5</b>	<b>Low vision, one eye</b> Visual impairment categories 1 or 2 in one eye [normal vision in other eye].
<b>H54.6</b>	<b>Unqualified visual loss, one eye</b> Visual impairment category 9 in one eye [normal vision in other eye].
<b>H54.7</b>	<b>Unspecified visual loss</b> Visual impairment category 9 NOS.

On June 2018 in Geneva, the World Health Organization announced the new International Classification of Diseases (ICD-11). It is fully electronic and formally submitted in May 2019 to the World Health Assembly for adoption by Member States. ICD-11 is scheduled to take effect on January 1, 2022. The changes regarding the ophthalmology section are that vision impairment is already classified into two groups: long-distance and near.

A. Reduce vision for far away:

- Mild – visual acuity less than 6/12
- Moderate – visual acuity less than 6/18
- High – visual acuity less than 6/60

- Blindness – visual acuity less than 3/60
- B. Close vision reduction: Visual acuity less than N6 or N8 at 40 cm with existing correction.

The N-marking system uses the New Times Roman font, which is the United Kingdom standard. N6 is the norm. N10 is assumed to be 2x the size of N5, and the required magnification is determined by the formula: Mag. = present VA / required VA or e.g. N48 / N6 = 8x magnification.

## 2. WHO classification of visual impairments

The WHO classification covers the categories of low vision, blindness and unqualified vision loss (8) - Table 2.

Table 2.

### Categories of visual impairment - WHO

Proposed revision of categories of visual impairment		
Category	Worse than	Equal or better than
Moderate or visual impairment	3/10 (0,3) 1/10 (0,1) 20/70	6/60 1/10 (0.1) 20/200
Severe Visual Impairment	6/60 1/10 (0.1) 20/200	3/60 1/20(0.05) 20/400
Blindness 3	3/60 1/20(0.05) 20/400	1/60 1/50(0.02) 5/300 (20/1200)
Blindness 4	1/60 1/50(0.02) 5/300 (20/1200)	Light perception
Blindness 5	No light perception	

### 3. TELK - Medical Examiner Regulation

According to the ordinance for the medical expertise of TELK (9), the groups of visual disability in Bulgaria are three:

First group of disability – complete or practically definitive blindness of both eyes or visual acuity of the better-sighted eye no more than 0.04, at inability to correct or concentrically narrow the field of view to 10°.

Second group of disability – definitive reduction in visual acuity in the better-sighted eye from 0.04 to 0.09 with tolerable correction or concentric narrowing of the visual field above 10° to 20°.

Third group of disability – unilateral lack of eyeball, atrophy or subatrophy of the eyeball. Definitive total blindness or reduction in the visual acuity of one eye, not exceeding 0.04, if the field of view cannot be corrected or narrowed to 7°.

#### Purpose

The purpose of our retrospective study is to track the distribution and ratio of enrolment in outpatients: H54. – blindness, H36.0 – diabetic retinopathy (DR) and H35.3 – macular degeneration (AMD) over a ten-year period. Our hypothesis is that the diagnosis of H54

blindness is not adequately classified and reflected in outpatient examinations in all its seven sub-codes.

#### Materials and method

The data from the outpatient examinations of all ophthalmologists working on the NHIF (health insurance fund) from the MEDEX software product at the Eye Clinic “St. Nicholas” in Varna for the period 1 September 2008 to 1 September 2018. The results obtained were statistically processed using Microsoft Excel 2013 software. They are presented in a form illustrated with the appropriate graphs.

#### Results

For the ten-year follow-up period, all reported outpatient examinations for a total of 13 ophthalmologists working at the NHIF were 155,843 examinations. Of these, the ratio of the diagnoses monitored is as follows: H36.0 – a total of 4,020, with a leading diagnosis of 1,839, with an accompanying 2,181; H35.3 – a total of 4,878, with a leading diagnosis of 1,374, and an accompanying diagnosis of 3,504; H54. – 170 patients, with 56 leading and 114 accompanying diagnosis.

The distribution of the diagnosis of blindness H54. by sub-code and type of review for a ten-year period is as follows. Figure 1

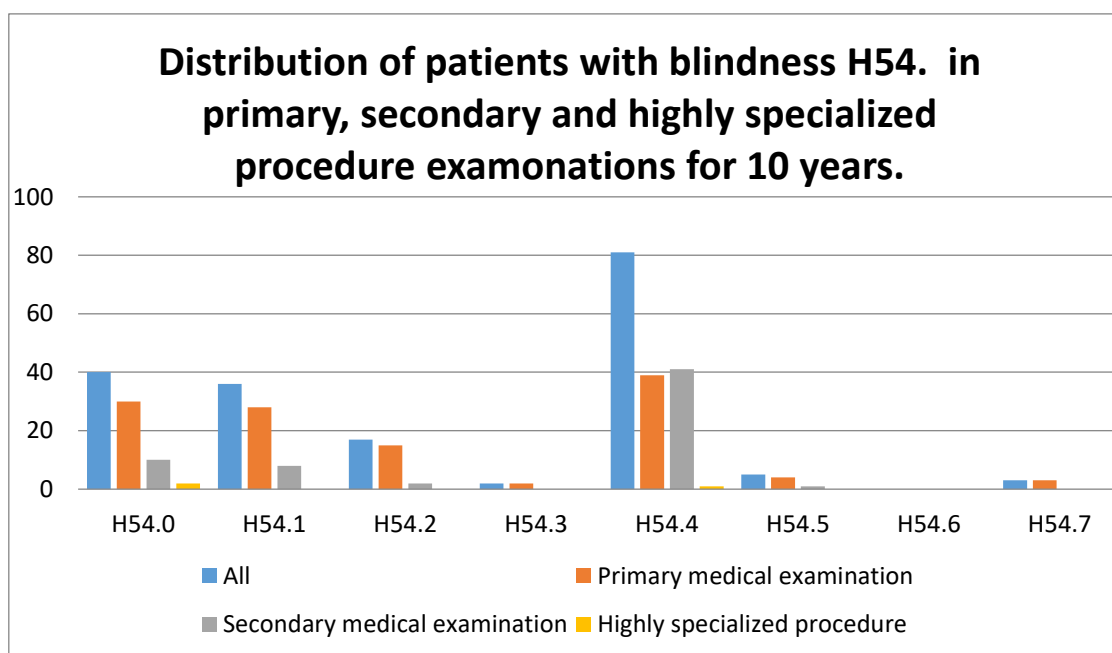


Figure 1. ICD-H54. Breakdown by type of review over a ten-year period

What is notable is the lack of coding, or a minimum with H54.6 and H54.7, undefined and unspecified vision loss. The total number of patients with single-blindness is twice that of double-blindness.

The distribution of leading and accompanying diagnosis is comparable over the whole period, except for one-eye blindness, which apparently shows prevalence as the accompanying diagnosis. Figure 2.

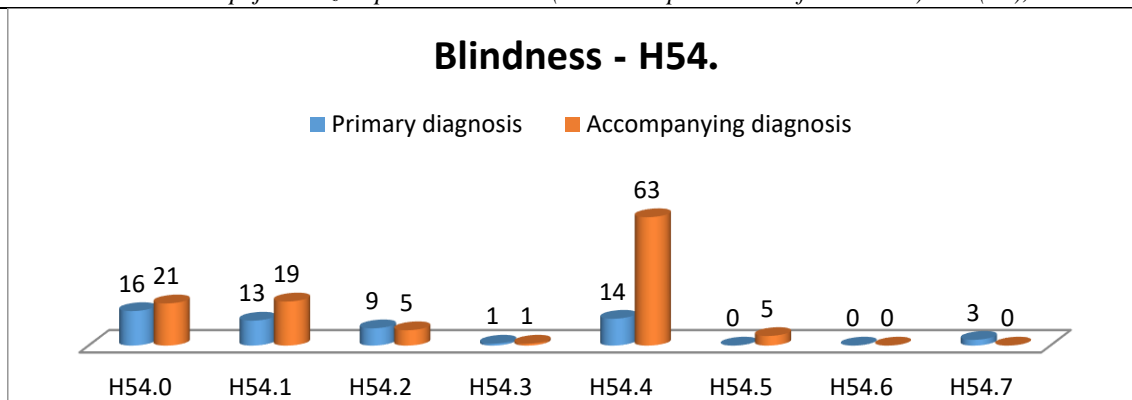


Figure 2. Leading and accompanying diagnosis of blindness during a ten-year period

The same distribution by type of examination is given for the DR and AMD in Figure 3. It is noteworthy that DR has more laser high quality procedures than

primary and secondary examinations. The number of Lasers for DR examinations is 14, while for AMD there are 3 and for H54 only one review.

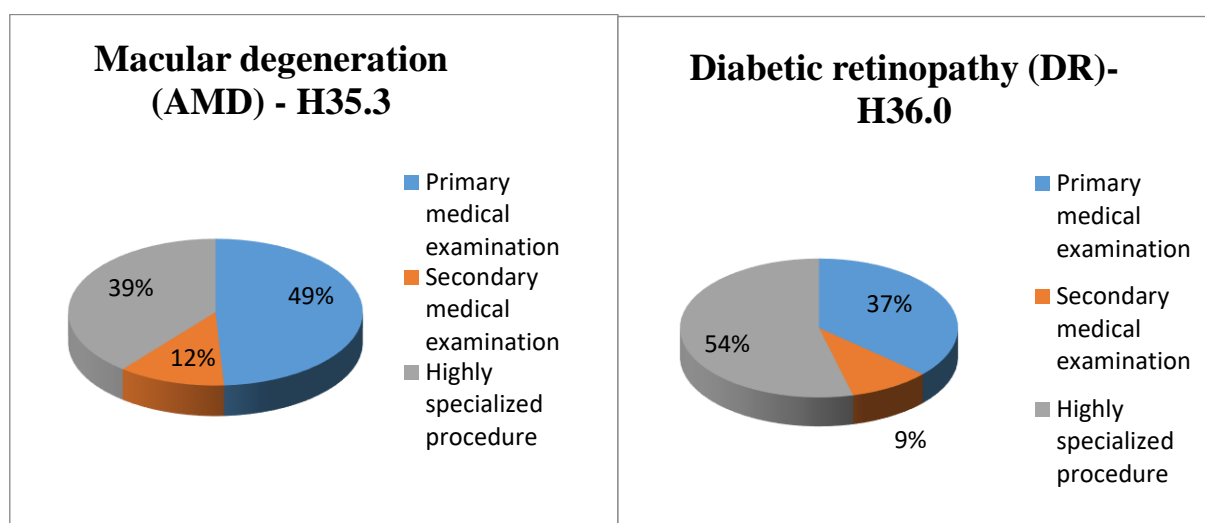


Figure 3. Distribution by type of DR and AMD examinations

In age-related macular degeneration, primary examinations predominate, followed by high quality procedures. The results of the data showed extremely low values of dispensary examinations for ten years in both DR-11 patients and AMD-19 patients and H54 dispensary patients are missing. It should be noted that all three diagnoses are subject to medical examination by the NHIF if the ophthalmologist decides.

The total number of all high quality procedures passed through the clinic is 4,057, which is 3% of all examinations. Due to the social burden of the diagnoses under investigation, a large number of them are highly specialized (VSD). According to Gragoudas ES 2004 (10), timely pan-retinal laser therapy and adequate

intra-vitreous injections with anti-VEGF drugs could prevent long-term vision loss in patients with DR. Of all laser specialized therapy, there were 1,223 for DR, 780 for AMD and only 4 patients in low-vision H54.

There is a steady trend in the incidence of H54 diagnosis during the period. (Figure 4.) We can see from the documents that always the same ophthalmologists define patients as leading or accompanying. The sudden increase in the reflection of blindness in ambulatory documents after 2018 coincides with increased work and interest in the visual rehabilitation of the visually impaired in the clinic. Over the years, the other two diagnoses, DR and AMD have reflective dynamics.



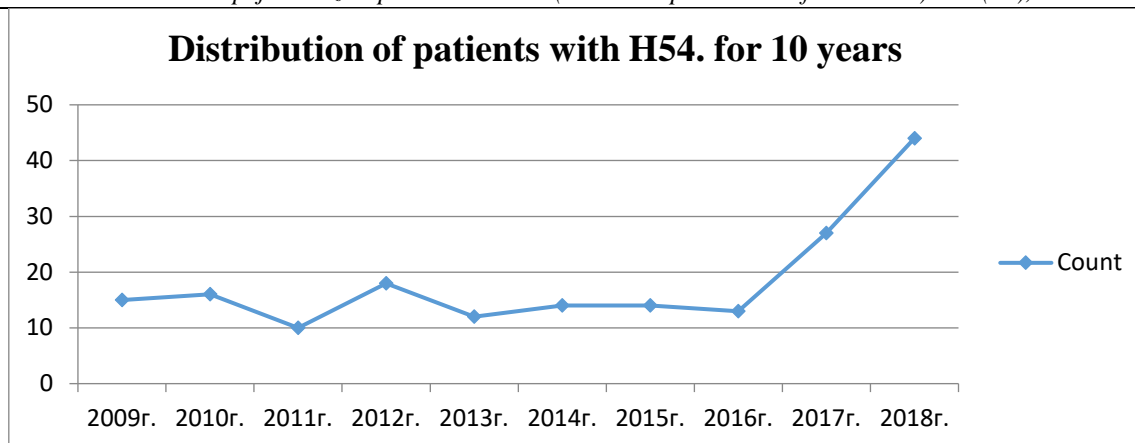


Figure 4. Number of blind patients by years

### Discussion

We chose to compare two ICDs: H54 blindness with H36.0 and H35.3, as these are considered to be diagnoses of serious social importance. Epidemiological studies show that DR and AMD most often lead to blindness or severe or irreversible vision loss. According to Limburg H. et al. major causes of functional low vision (FLV) <6/18 for Latin America are age-related macular degeneration (mean incidence of 26%), glaucoma (23%), diabetic retinopathy (19%), and other diseases in the posterior segment 15% (11). Therefore, a greater correspondence between them was expected, for example in the documents with H36.0 or H35.3 they would be present and H54 as well, at least to some point.

The large difference in the number of diagnoses is striking compared to the ten-year period. H54 – blindness – shows only 170, and H36.0 – diabetic retinopathy – a total of 4,020 and H35.3 – macular degeneration – 4,878. If at the beginning of the monitoring period in 2008 this is supposed, and acceptable at the end of 2018, there should be a trend towards increasing the incidence of blindness in outpatient examinations. We could assume that within ten years, some patients with DR and AMD would have reduced vision in one or both eyes, or blindness in one eye or other visual impairments.

According to Tracy ML (12) among people with diabetes, the incidence of visual impairment due to diabetic retinopathy increased from 6.4 (95% CI 2.4-13.9) to 100,000 in 2004 to 11.7 (95% CI 5.9- 21.0) per 100,000 in 2013. The incidence of blindness resulting from diabetic retinopathy ranged from 31.9 per 100,000 (95% CI 21.6-45.7) in 2004 to 14.9 per 100,000 (95% CI 8,2-25,1) in 2013. The data of Nencheva Bn. (Varna 2014) support the hypothesis that diabetic retinopathy is the third most common cause of single-blindness in women in the three groups studied, and the senile macular degeneration is on the fourth position - men and women are affected in a similar ratio. The results of our study show that the total number of patients with single-blindness is twice that of double-blindness. These data differ from those reported by Nencheva Bn. (13), according to which there is no significant difference in the percentage ratio between two-eyed –

53.10% and one-eyed blindness – 46.90% for the studied period.

Another inconsistency appears, too, in the study: an increase in the number of TELK decisions and ocular disability over the years. Again, according to Nencheva Bn., there is a difference in primary disability between the two periods in the study, with a significant increase in disability in both sexes during the second period. This is most pronounced in men with vision 0–0.05. According to the Medical Examiner Regulation (TELK), there should be a severe reduction in vision or blindness that is a diagnosis of H54 should be available. However, it does not often fit into the documentation of the period we have investigated. Data for the period of both studies is almost comparable, and so are the region and the diagnoses examined.

There are no strict rules and controls on how to enter diagnoses in ambulatory lists as leading, accompanying diseases, or how many diagnoses to enter and which codes to choose. No requirement exists for diagnoses to be made for ICD when completing free and paid examinations without software programs. Usually they are written in Latin, or even only in Bulgarian without ICD-coding. This is why there is a divergence of declared diagnoses and often the real state of the disease. Each ophthalmologist, according to examination and preferences, describes the patient's diagnoses, ranking them in importance as leading and accompanying, in his primary and secondary examinations.

After a thorough search of several medical databases by keywords ICD-10, H 36.0, H35.3, H5, Blindness, statistic data, etc., single publications on the subject were found, but it is difficult to compare how diagnoses are made in different countries, and how often they are diagnosed by health software products. For example, for Denmark (14), the present blindness model is assumed to be visual acuity < or = 6/60. It was examined on the basis of 1,585 application forms for the Danish Society of the Blind in 1993. Blindness statistics are generally very sensitive to the definitions of blindness used. Changing the definition of blindness to visual acuity <6/60 reduced the number of formally blind patients by 32%, and using the WHO definition of visual acuity <3/60, only 562 individuals (35%) would be considered blind.

It would be interesting to compare the data from our study with another, whether in a private, municipal or university centre, in order to understand and identify whether these results tend to classify and report blindness data or are isolated, reflecting personal preferences in the writing of ICDs. The data with which

we could compare our results are from Clinic „Nova Clinic“–Varna and TELK-Varna. We have results for a five-year period from Nova Clinic, which covers 9,219 patients. Of these, the distribution of ICDs is given in Table. 3.

Table 3.

**Data on ICDs for Clinic Nova – Varna for 5 year period**

years	H53.3	H36.0	H54.
2015	35	16	-
2016	23	8	-
2017	38	34	1
2018	27	45	3
2019	11	10	-
all	130	113	4

The results confirm the trend of prescribing diagnoses. Data collected from the TELK software product is very scarce, given the late digitalization of the system. Electronic data has been collected and processed since the beginning of 2018 and until May 2019. The results are H36.0 – 7, H53.3 – 24, H54 here has not been noted for this short period.

#### Conclusion

Of the many patients who underwent outpatient consultations for a long period of time, the incidence of DR, AMD and blindness H54 diverge significantly. Blindness as a diagnosis of H54 is not reflected in the inspection documents and, at the same time, reduced visual acuity is a decisive requirement for the TELK Commission and other social institutions.

#### Literature

1. [www.who.int/blindness/causes/priority/en/index4.html](http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index4.html)
2. [www.lowvision.org](http://www.lowvision.org).
3. [www.cnib.ca](http://www.cnib.ca).
4. ACCELERATE project. Development of Library Services to Visually Impaired People: guide for Hellenic libraries [https://www.lib.uom.gr/accelerate/deliverables/Ttt\\_en.doc](https://www.lib.uom.gr/accelerate/deliverables/Ttt_en.doc)
5. Farber MD. National Registry for the Blind in Israel: estimation of prevalence and incidence rates and causes of blindness. *Ophthalmic Epidemiol.* 2003 Oct;10(4):267–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14628969>
6. Iwase A, Araie M, Tomidokoro A, Yamamoto T, Shimizu H, Kitazawa Y, et al. Prevalence and Causes

of Low Vision and Blindness in a Japanese Adult Population. *Ophthalmology.* 2006 Aug;113(8):1354–1362.e1. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877074>

7. [https://icd.who.int/docs/ICD-11-Implementation-or-Transition-Guide\\_v105.pdf](https://icd.who.int/docs/ICD-11-Implementation-or-Transition-Guide_v105.pdf)

8. WHO. Change the Definition of Blindness. World Health Organization. 1972, Available from: <http://www.who.int/blindness/Change-the-Definition-of-Blindness.pdf>

9. Methodology for Accreditation of Medical Institutions Section I General.

2012;(1):6–16. Available from: <http://www.mh.govt.bg/media>

10. W. J. Gragoudas, Ufret-Vincenty RL, Miller ES. Photosensitizers in photodynamic therapy of choroidal neovascularization. Vol. 44, *International Ophthalmology Clinics.* International Ophthalmology Clinics; 2004 p. 63–80

11. Limburg H, Espinoza R Functional low vision in adults from Latin America: findings from population-based surveys in 15 countries, *Rev Panam Salud Publica.* 2015 Jun;37(6):371-8.

12. Tracey ML, McHugh SM Trends in blindness due to diabetic retinopathy among adults aged 18–69 years over a decade in Ireland. 2016 Nov;121:1-8.

13. Nencheva Bn. Blindness and Low Vision in Eastern Bulgaria - A Contemporary Approach, 2014, MU-Varna

14. Rosenberg T, Klie F. The incidence of registered blindness caused by age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996 Aug;74(4):399-402

УДК 614.7

*Азимова Майрам Курбановна**Тошкент тиббиёт академияси Фаргона филиали  
Коммунал ва меҳнат гигиенаси кафедраси катта ўқитувчиси***АТМОСФЕРА ҲАВОСИНИ ИФЛОСЛАНИШ ШАРОИТИДА АЁЛЛАРНИНГ РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИГИ***Азимова Майрам Курбановна**старший преподаватель кафедры  
«Коммунальной гигиены и гигиены труда»  
Ферганского филиала Ташкентской медицинской академии***РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА***Azimova Mayram Kurbanovna**the senior lecturer of chair  
«Communal hygiene and plant hygiene»  
the Fergana branch of the Tashkent medical academy***REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN IN THE CONDITIONS OF FREE AIR CONTAMINATION**

**Аннотация.** Ҳар қандай давлатнинг иқтисодий ва ижтимоий ривожланишининг асосий йўналишлари аҳоли саломатлигини сақлаш ва мустаҳкамлашга қаратилган чора-тадбирлари ҳисобланади, лекин гигиена соҳасидаги аёллар саломатлигига экологик омилларнинг таъсирини ўрганиш ҳамда уларнинг саломатлигини муҳофазалаш ва мустаҳкамлаш тавсияларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий текширувлар долзарб ҳисобланади ҳамда ижтимоий-иқтисодий ва тиббий-гигиеник аҳамиятга эга.

**Аннотация.** Основными направлениями экономического и социального развития любого государства являются мероприятия, направленные на сохранение и укрепление здоровья населения, а научные исследования в области гигиены, посвященные изучению влияния экологических факторов на репродуктивное здоровье женщин и разработка рекомендаций по охране и укреплению их здоровья являются актуальными и имеет огромное социально-экономическое и медико-гигиеническое значение.

**Annotation.** The basic directions of economic and social development of any state are the actions directed on conservation and strengthening of health of the population, and scientific researches in the field of the hygiene, the influences of ecological factors devoted to studying on reproductive health of women and working out of recommendations about preservation and strengthening of their health are actual and has huge social and economic and medical-hygienic value.

*Таянч сўз ва иборалар:* репродуктив саломатлик, кимёвий ифлосланишлар, экологик омиллар, гинекологик касалликлар, тахлика омиллар, ис гази, саломатликни муҳофазалаш.

*Ключевые слова и выражения:* репродуктивное здоровье, химические загрязнения, экологические факторы, гинекологические заболевания, факторы риска, окись углерода, охрана здоровья.

*Keys words and expressions:* reproductive health, chemical contaminations, ecological factors, gynecologic diseases, risk factors, carboneum oxide, health protection.

Основными направлениями экономического и социального развития любого государства являются мероприятия, направленные на сохранение и укрепление здоровья населения. Одним из информативных интегральных показателей оценки генетического здоровья населения является репродуктивное здоровье женщин. Репродуктивная система человека чувствительна к воздействию внешней среды. Клинические проявления воздействия химических веществ внешней среды на репродуктивную функцию женщины отмечаются в изменении менструального цикла, развития бесплодия, раннего наступления климакса, самопроизвольных абортотв и выкидышей, осложнения беременности и родов, рождения маловесных детей, появления врожденных уродств и другие. Научные исследования в области гигиены, посвященные

изучению влияния экологических факторов на репродуктивное здоровье женщин и разработке рекомендаций по охране и укреплению их здоровья - являются актуальными, а также имеют огромное социально-экономическое и медико-гигиеническое значение. Эпидемиологические и клинические исследования воздействия химических загрязнений атмосферного воздуха на течение беременности и родов, состояние здоровья потомства у населения начали активно проводиться только в последние годы. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о несомненной актуальности дальнейшего изучения этой проблемы и важности ее решения в целях охраны репродуктивного здоровья.

Природные особенности Ферганской области позволяют определить отдельные хозяйственно-экологические районы и вычислить потенциал

загрязнения атмосферного воздуха в каждом из них. Подобное научное прогнозирование возможных изменений состояния атмосферного воздуха строится на точном учёте периодичности основных воздушных потоков (роза ветров), периодов их постоянной активности, коэффициента турбулентности и других видов расчётов и показателей.

Основными постоянными источниками, загрязняющими воздух, являются промышленные производства, химикаты, используемые в сельском хозяйстве, и увеличивающийся парк автотранспорта. Выбросы загрязняющих веществ в атмосферу от автотранспорта в Ферганской области составили 140 тыс. т, или 70 % всех выбросов. Увеличился удельный вес проб с превышением ПДК загрязняющих веществ по пыли, окиси углерода, углеводородам, как в зоне влияния промышленных предприятий, так и на автомагистралях в зоне жилой застройки.

За последние годы прослеживается тенденция к повышению содержания окиси углерода, бенз(а)пирена в атмосферном воздухе города. В настоящее время в Фергане сформировалась техногенная биогеохимическая провинция с высоким уровнем антропогенной нагрузки на население.

Для достижения поставленной цели проводили комплексную оценку загрязнения окружающей среды в подфакельных, маршрутных, стационарных постов наблюдений, проанализированы данные материалов Центра Госсанэпиднадзора, Центра по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды по химическому загрязнению атмосферного воздуха. Исследования проводили в Западном (загрязнённом) и Центральном (контрольном) районах города Ферганы за 2008-2015 гг.

Суммарная техногенная нагрузка на первой территории значительно выше, чем на второй. Спецификой первой территории являются наличие предприятий химической промышленности и интенсивное загрязнение автомобильным транспортом, вторая характеризуется отсутствием значимых по загрязнению воздуха предприятий и слабой интенсивностью движения автотранспорта.

С целью изучения состояния репродуктивного здоровья женщин в зависимости от загрязнения окружающей среды и выявления нарушений специфических функций женщин проведён метод анкетирования и ретроспективный анализ амбулаторных карт беременных, историй родов, историй гинекологических больных женщин репродуктивного возраста от 15 до 49 лет. Из них 200 – жительницы из загрязнённого, 150 – из контрольного района города, живущие на данной территории более 15 лет.

Анализ атмосферного воздуха в загрязнённом районе показал, что доля выбросов химических веществ в атмосферный воздух промышленным предприятием «Азот» (ПП «Азот») составляет всего: твёрдых – 13,7%, газообразных и жидких – 86,3%. Общий состав этих выбросов следующий: 30 % CO; 30,6% NO; 16,3 % NH<sub>3</sub>; 0,9 % селитровая пыль аммиака; 0,7% SO<sub>2</sub>.

По данным о первичной заболеваемости женщин фертильного возраста за 2008-2012 гг по г. Ферганы выявлен рост заболеваний таких как эрозия шейки матки (2008-237, 2012-278), эндоцервицит (2008-12, 2012-15), миома матки (2008-11, 2012-13), Сег (2008-7, 2012-21), эндометриоз (2008-25, 2012-41), бесплодие (2008-25, 2012-41), внематочная беременность (2008-52, 2012-65), ОАА (2008-25, 2012-28), ОГА (2008-157, 2012-160), патологический климакс (2008-3, 2012-5) и др.

**Данные о первичной заболеваемости женщин фертильного возраста за 2008-2012 гг по г. Ферганы.**

Структура заболеваемости										
Год	эрозия шейки матки	Эндоцервицит	миома матки	Сег	Эндометриоз	Бесплодие	Внематочная беременность	ОАА	ОГА	патологический климакс
2008	237	12	11	7	25	32	52	26	157	811
2009	281	13	12	6	31	19	53	24	155	847
2010	239	14	12	5	39	31	54	25	156	826
2012	278	15	13	21	41	42	65	28	160	927

Таким образом, в результате проведённых комплексных исследований выявлено неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье женщин, проживающих на экологически напряжённой территории. Полученные результаты

служат обоснованием для разработки мероприятий по охране окружающей среды. Охрана репродуктивного здоровья представляет собою совокупность факторов, методов, процедур и услуг, оказывающих поддержку репродуктивному здоровью и содействующих благосостоянию семьи

или отдельного человека путем профилактики и решения проблем, связанных с репродуктивной функцией. В современных условиях, характеризующихся высоким уровнем заболеваемости и общей смертности населения, снижением рождаемости и ухудшением здоровья детей, проблемы охраны репродуктивного здоровья населения приобретают особую значимость.

#### Литература:

1. Румянцев Г.И. 2-е изд. М.:ГЭОТАР-МЕД, 2001.
2. Буштырева И.О. Проблемы репродуктивного здоровья женщин. //Мат. науч.,-

практ. конф. Ростов-на-Дону : ГОУ ВПО РостГМУ Росздрава. 2008. 55 с.

3. Айламазян Э. К. Проблема охраны репродуктивно здоровья женщин в условиях экологического кризиса // Мед. акад. журн. –2005. – № 2. – С. 47–58.

4. Фролова Е. В. Особенности профилактики заболеваний у женщин //Рос. семейный врач. – 2003. – № 4. – С. 4–12.

5. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы управления состоянием окружающей среды и здоровьем населения //Уральский медицинский журнал. — 2008. — № 11. — С. 4-10.

*Слущька Т.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Кряжев О.В.  
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

### КОРЕКЦІЯ РІВНІВ НЕЙРОПЕПТИДІВ ТА ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ВЕРТЕБРАЛЬНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ, ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНІ БРОНХІТИ

*Slutska T.V., Ovcharenko L.S., Verthehel A.O., Kryazhev O.V.*

### CORRECTION OF NEUROPEPTIDES AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN CHILDREN WITH VERTEBROBASILAR ARTERIAL SYSTEM SYNDROME AND RECURRENT BRONCHITIS

**Абстракт. Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування та профілактики РБ у дітей з СВБАС на підставі відновлення нейрогенної регуляції бронхіального дерева шляхом медикаментозної корекції левокарнітином та аргініном впливу субстанції Р, ВІП та ЕТ-1 на перебіг запального процесу в бронхах.

**Результати.** після медикаментозної корекції зменшилася кількість дітей 1-ї групи, у порівнянні з вихідними показниками, з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 46,7 %,  $p<0,05$ ) і ЕТ-1 (на 40,0 %,  $p<0,05$ ) і зниженням концентрації ВІП (на 36,7%,  $p<0,05$ ). У порівнянні з дітьми 2-ї групи зменшилася кількість дітей 1-ї групи з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 26,7 %,  $p<0,05$ ) і ЕТ-1 (на 40,0 %,  $p<0,05$ ) і зниженням концентрації ВІП (на 46,7%,  $p<0,05$ ).

**Висновок.** Використання у дітей, хворих на РБ та СВБАС, засобів, що зменшують надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін) й послаблюють ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (L-карнітин) призводить до зменшення кількості дітей з підвищеним сироватковим вмістом субстанції Р і ЕТ-1 та дефіцитом ВІП.

**Abstract. Aim of the study:** to increase the effectiveness of treatment and prevention of recurrent bronchitis (RB) in children with vertebrobasilar arterial system syndrome (VASS) on the basis of the neurogenic regulation restoration of the bronchial tree by drug correction of the substance P, VIP and ET-1 on the course of the inflammatory process in the bronchial tubes.

**Results.** After medication correction decreased the number of children in group 1, compared with baseline, with an increase in serum content of substance P (by 46.7%,  $p<0.05$ ) and ET-1 (by 40.0%,  $p<0.05$ ) and a decrease in the concentration of VIP (36.7%,  $p<0.05$ ). Compared with the children of group 2 decreased the number of children in group 1 with increasing serum content of substance P (by 26.7%,  $p<0.05$ ) and ET-1 (by 40.0%,  $p<0.05$ ) and a decrease in the concentration of VIP (by 46.7%,  $p<0.05$ ).

**Conclusion.** Use in children with RB and VASS of drugs that reduce the excess production of ET-1 (arginine) and attenuate the effects of already synthesized ET-1 (L-carnitine) leads to a decrease in the number of children with high serum content of substance P and ET-1 and VIP deficits.

*Ключові слова: діти, бронхіт, нейропептиди, ендотелін, аргінін, левокарнітин*

*Key words: children, bronchitis, neuropeptides, endothelin, arginine, levocarnitine*

Клінічний перебіг рекурентних бронхітів (РБ) який характеризується тривалим періодом активних запальних та бронхообструктивних процесів у бронхіальному дереві [1, 2]. Такі особливості РБ пов'язані з порушенням секреторно-евакуаторних інструментів бронхів, які в фізіологічних умовах забезпечують очищення слизових оболонок респіраторного тракту від ризних патогенів. Результативність такого кліренсу

залежить від нервово-рефлекторних процесів підтримки фізіологічного тону дихальних шляхів. Порушення цього захисного механізму при РБ, в основі якого лежить цілий комплекс запальних реакцій (імунних, нейрогенних тощо) з дисбалансом нейровегетативних аксон-рефлексів, здатне погіршувати їхній перебіг і результат лікування [3].

До таких дисфункцій та погіршення перебігу

РБ здатне призводити порушення функціонування мозку через ослаблення кровотоку в базиллярній і хребетних артеріях, що приводить до функціональних розладів ЦНС, яке згідно МКБ-10 (рубрика G 45.0 класу V - Судинні захворювання нервової системи) визначаються як синдром вертебро-базиллярної артеріальної системи (СВБАС) [4]. Дисбаланс з боку нервової регуляції при бронхолегеневій патології здатний обумовлювати зсуви процесів нейроімунного захисту через модуляцію нейропептидної експресії шляхом передавання сенсорної інформації в ЦНС через неадренергічні, нехолінергічні нервові волокна [5], які вивільняють запальні сенсорні нейропептиди в тканини, що вони іннервують, і забезпечують розвиток локальних та системних запальних процесів [6]. До таких нейропептидів відносять субстанцію Р та вазоактивний інтестинальний пептид (VIP).

Активация субстанції Р індукє в тканинах різні ефекти, такі як вазодилатація, адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин, свербіж, бронхоконстрикція та зміна моторики кишечника [7], синтез IL-8 [8], посилення нейтрофільного та макрофагального хемотаксису і продукції хемотаксичних факторів [9], збільшення виробництва цитокінів [10], підвищує продукцію IL-17 [11].

VIP чинить протизапальну дію [12] та захищає клітинно-тканинну структури від пошкодження надмірним запальним процесом [13]. Завдяки цьому, у сучасних експериментальних та клінічних дослідженнях використання VIP застосовується для терапії тяжких інфекційних або аутоімунних пошкоджень різних тканин, у тому числі респіраторного тракту [14, 15, 16].

Загалом доведено, що порушення балансу нейропептидів, зокрема субстанції Р та VIP, зафіксовані у широкому діапазоні захворювань органів дихання, та можуть глибоко впливати на їх симптоми та прогресію [17]. Але клінічних досліджень з даної тематики є недостатньо, що потребує проведення додаткових пошукових заходів.

У той же час порушення гемодинаміки в хребетних судинах залучає ендотеліальний компонент [18, 19], що може мати суттєвий вплив на подальше функціонування всієї нейроімунної регуляції. Це пов'язано з тим, що ендотелій є складним і багатофункціональним ендокринним органом з вираженою метаболічною активністю [20], який виконує бар'єрну, секреторну, гемостатичну і вазотонічну функції – контролює тонус гладкої мускулатури, гемостаз, проліферацію, ангиогенез, імунну систему [21]. Ендотелій входить до першої лінії системи захисту організму від вторгнення мікробів і ендогенних речовин у відповідь на будь-яке пошкодження тканин, відповідаючи на контакти з ксеногенними подразниками шляхом синтезу факторів, що регулюють гемостаз, клітинний ріст, вазомоторну функцію, запальні процеси – оксид азоту, простаглініни, тромбоксан A2, ангіотензин II та ендотелін-1 (ET-1) [22].

Ефект ET-1 в дихальних шляхах є багатограним і полягає в здатності викликати бронхоконстрикцію, посилювати реакцію бронхів на інгаляційні антигени, збільшувати приплив запальних клітин, продукцію цитокінів, брати участь в формуванні набряку та в процесах ремоделювання бронхів, прискорювати хемотаксис, адгезію і активацію нейтрофілів, стимулювати розвиток фіброзу субепітеліального шару стінки бронхів і утворення хемоаттрактанту для лейкоцитів [23].

Саме тому, гіпотезою дослідження стало те, що медикаментозна корекція впливу вищезначених факторів (субстанції Р, VIP та ET-1) на перебіг запального процесу в бронхах у дітей з СВБАС здатна підвищити ефективність лікування та профілактики РБ завдяки відновлення нейрогенної регуляції бронхіального дерева.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для об'єктивної оцінки ефективності запропонованих реабілітаційно-профілактичних заходів було обстежено 30 дітей віком 7-11 років, хворих на РБ, з СВБАС. Випадковим чином були сформовані 2 групи:

1 група – діти з СВБАС, хворі на РБ, які отримували запропоновані реабілітаційно-профілактичні заходи у додаток до стандартів, встановлених Наказом МОЗ України №242 від 12.05.2008 «Про затвердження стандартів санаторно-курортного лікування дітей з соматичною патологією» - 15 осіб;

2 група – діти з СВБАС, хворі на РБ, які отримували тільки реабілітаційно-профілактичні заходи, згідно Наказу МОЗ України №242 від 12.05.2008 «Про затвердження стандартів санаторно-курортного лікування дітей з соматичною патологією» - 15 осіб.

Рекурентний бронхіт визначався як 3 та більше епізодів гострого бронхіту на рік згідно з національним протоколом.

Термін «СВБАС» використовувався в якості діагнозу у дітей 1-ї та 2-ї груп та визначався наявністю у дитини клінічних та / або інструментальних даних щодо зворотної ішемії мозкових структур, які кровопостачаються з судин системи хребетної і основної артерій. Відповідно до МКБ 10-го перегляду даний стан має рубрику «Синдром вертебробазиллярної артеріальної системи» (G45.0) і відноситься до класу VI «Хвороби нервової системи», розділу G45 «Минулі транзиторні церебральні ішемічні напади (атаки) і споріднені синдроми».

Кількісне визначення субстанції Р, VIP в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу на фотометри-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина) з використанням ІФА тест-систем «Substance P», «Vasoactive Intestinal Peptide» виробництва «Peninsula Laboratories, LLC» (San Carlos, USA). Кількісне визначення ET-1 в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу на фотометри-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина) з використанням ІФА тест-систем «big

Endothelin» виробництва «**Biomedica** Medizinprodukte GmbH & Co KG» (Austria).

Контроль клініко-лабораторних показників проводився через 3 місяці після завершення повного обсягу реабілітаційно-профілактичних заходів.

Медикаментозна корекція проводилася препаратами, що містять левокарнітин (L-карнітин) по 500 мг 3 рази на день протягом 3 місяців та аргінін по 100 мг 2 рази на день протягом 1 місяця, комплексне застосування яких дозволяє зменшувати надлишкову продукцію ET-1 (аргінін)

й послаблювати ефекти вже синтезованого ET-1 (L-карнітин).

Отримані результати оброблялися за допомогою непараметричного кутового критерію Фішера  $\phi$  (для зіставлення двох вибірок за частотою ефекту).

#### РЕЗУЛЬТАТИ

Кількість дітей різноспрямованими відхиленнями сироваткового вмісту субстанції Р, ВІП та ET-1 після проведених реабілітаційно-профілактичних заходів у порівнянні з дітьми, які їх не отримували, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

#### Кількість дітей з відхиленнями сироваткового вмісту субстанції Р, ВІП та ET-1 після проведення реабілітаційно-профілактичних заходів

Показник вмісту у сироватці	Кількість дітей			
	Вихідні показники		Після проведених заходів	
	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=15)
<b>Субстанція Р</b>				
Збільшення (більше 0,45 нг/мл)	12 (80,0%)	13 (86,7%)	5 (33,3%)* <sup>Δ</sup>	9 (60,0%)
Норма (0,38-0,45 нг/мл)	2 (13,3%)	1 (6,7%)	10 (66,7%)	6 (40,0%)
Зменшення (менше 0,38 нг/мл)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0	0
<b>ВІП</b>				
Збільшення (більше 0,39 нг/мл)	0	0	0	0
Норма (0,28-0,39 нг/мл)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	12 (80,7%)	5 (33,3%)
Зменшення (менше 0,28 нг/мл)	9 (60,0%)	8 (53,3%)	3 (20,0%)* <sup>Δ</sup>	10 (66,7%)
<b>ET-1</b>				
Збільшення (більше 1,03 пмоль/л)	8 (53,3%)	8 (53,3%)	2 (13,3%)* <sup>Δ</sup>	8 (53,3%)
Норма (0,02-1,03 пмоль/л)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	13 (86,7%)	7 (46,7%)
Зменшення (менше 0,02 пмоль/л)	0	0	0	0

Примітки:

- <sup>Δ</sup> - достовірність відмінностей від показників до проведення реабілітаційно-профілактичних заходів ( $p < 0,05$ )
- \* - достовірність відмінностей від показників дітей 2-ї групи, що не отримували реабілітаційно-профілактичні заходи ( $p < 0,05$ )

Результати дослідження, представлені в таблиці, демонструють, що після проведених реабілітаційно-профілактичних заходів статистично значимо зменшилася кількість дітей 1-ї групи, у порівнянні з вихідними показниками, з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 46,7 %,  $p < 0,05$ ) і ET-1 (на 40,0 %,  $p < 0,05$ ) і зниженням концентрації ВІП (на 36,7%,  $p < 0,05$ ).

У порівнянні з дітьми 2-ї групи, проведення запропонованих реабілітаційно-профілактичних заходів призвело до статистично значимого зменшення кількості дітей 1 групи з підвищенням вмісту в сироватці крові субстанції Р (на 26,7 %,  $p < 0,05$ ) і ET-1 (на 40,0 %,  $p < 0,05$ ) і зниженням концентрації ВІП (на 46,7%,  $p < 0,05$ ).

#### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для проведення медикаментозних реабілітаційно-профілактичних заходів у дітей з СВБАС, хворих на РБ, враховувалася необхідність покращення кровопостачання у судинах вертебро-базиллярного басейну у комбінації з пригніченням надмірного патологічного нейроімунного запального процесу з одночасною модуляцією послабленого фагоцитозу. У якості точки

прикладання був обраний підвищений вміст ET-1, зниження якого сприяло б відновленню порушених показників. Адже відомо, що блокада ET-1 знижує рівень запалення [24; 25], а низькі концентрації ET-1 асоційовані з високим рівнем вмісту природного протизапального цитокіну IL-10 [26]. При цьому, по даним літератури, нормалізація концентрації ET-1 супроводжується відновленням функцій вродженого імунітету [27].

У якості таких засобів, що знижують синтез та вміст ET-1 були відібрані препарати, що містять левокарнітин (L-карнітин) та аргінін. Левокарнітин через посилення синтезу АТФ неспецифічно послаблював негативні ефекти ET-1 [28]. Оскільки препарати АТФ не використовуються у дитячому віці, то нами до застосування був запропонований левокарнітин (L-карнітин), що є вітаміноподібною речовиною, яка у природних умовах синтезується у печінці, нирках і мозковій тканині з амінокислот лізину та метіоніну з участю заліза та аскорбінової кислоти, у плазмі крові перебуває у вільній формі та у формі ацилкарнітинових ефірів.

Левокарнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у серці, печінці та скелетних м'язях,

відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот у мітохондрії, де відбувається їх бетаокиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ [29].

Аргінін – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних і є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, що виявляє важливі протекторні ефекти. Аргінін має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтримці гормонального балансу в організмі. Для дітей із СВБАС та РБ важливим було те, що аргінін пригнічує синтез ЕТ-1 [30] та модулює роботу вродженого та адаптивного імунітету [31].

Отже, саме комплексне застосування аргініну та АТФ дозволяє як зменшувати надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін) так й послаблювати ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (левокарнітин) [32].

В результаті медикаментозної корекції зменшилася кількість дітей з підвищенням вмісту в сироватці крові прозапальних субстанції Р і ЕТ-1 і зниженням концентрації протизапального ВІП. Але окрім пригнічення надмірного запального процесу [33], динаміка вмісту ЕТ-1 мала ще й вагомий вазотропний антиспастичний ефект [34], що був важливим для пацієнтів із СВБАС та мало відображення у покращенні клінічних проявів даного стану. Крім того, зниження сироваткової концентрації ЕТ-1 сприяло зменшенню його бронхоконстрикторної дії [35], що було вкрай важливим для дітей, хворих на РБ, особливо в комбінації із динамікою субстанції Р.

Таким чином, дослідженням встановлено, що діти, хворі на комбіновану патологію – РБ та СВБАС, мають більш тяжкий перебіг гострих бронхітів, зумовлений негативним впливом дисбалансу нейропептидної регуляції судинного та бронхіального тонуусу із розвитком особливого симптомокомплексу. В основі виявленого нейрогенного дисбалансу лежить прозапальна активність на фоні посиленого впливу надмірних вазо- та бронхоконстрикторних медіаторів у вигляді підвищеного вмісту у сироватці крові субстанції Р та ЕТ-1. Пріоритетна роль ЕТ-1 у розвитку більш тяжкого перебігу РБ у дітей була доведена шляхом ефективного використання медикаментозних засобів, які зменшують її синтез та сироватковий вміст, що дозволило досягти позитивних клініко-лабораторних результатів стосовно як бронхіальної, так й судинної патології.

#### ЗАВЕРШЕННЯ

З урахуванням негативного впливу наявності СВБАС на перебіг РБ у дітей необхідним є проведення комплексної медикаментозної корекції із забезпеченням модифікації та контролю нейроімунного та судинного дисбалансу у вигляді засобів, що зменшують надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін по 100 мг 2 рази на день протягом 1

місяця) й послаблюють ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (L-карнітин по 500 мг 3 рази на день протягом 3 місяців) з використанням даного курсу 2 рази на рік.

Використання у дітей, хворих на РБ та СВБАС, засобів, що зменшують надлишкову продукцію ЕТ-1 (аргінін) й послаблюють ефекти вже синтезованого ЕТ-1 (L-карнітин) призводить до зменшення кількості дітей з підвищеним сироватковим вмістом субстанції Р і ЕТ-1 та дефіцитом сироваткової концентрації ВІП, що вказує на ефективність запропонованого підходу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children / A. Kantar, A.B. Chang, M.D. Shields [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50 (2). – P. 1602139.
2. Recurrence of protracted bacterial bronchitis in children: what can we do? / O. Sacco, A.F. Capizzi, M. Silvestri, G.A. Rossi // *Chest*. – 2017. – Vol. 151 (4). – P. 940.
3. Ishak A. Persistent and recurrent bacterial bronchitis—a paradigm shift in our understanding of chronic respiratory disease / A. Ishak, M.L. Everard // *Frontiers in pediatrics*. – 2017. – Т. 5. – P. 19.
4. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke / A. Siniscalchi, R. Sztajzel, G. Malferrari, L. Gallelli // *Hospital Topics*. – 2017. – С. 1-3.
5. Forsythe P. The parasympathetic nervous system as a regulator of mast cell function / P. Forsythe // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1220. – P. 141-154.
6. TRPA1: a transducer and amplifier of pain and inflammation / A. Koivisto, H. Chapman, N. Jalava [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2014. – Vol. 114. – P. 50-55.
7. Corrigan F. Inflammation in acute CNS injury: a focus on the role of substance P / F. Corrigan, R. Vink, R.J. Turner // *British journal of pharmacology*. – 2016. – Vol. 173 (4). – P. 703-715.
8. SP and IL-33 together markedly enhance TNF synthesis and secretion from human mast cells mediated by the interaction of their receptors / A. Taracanova, M. Alevizos, A. Karagkouni [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114 (20). – P. E4002-E4009.
9. Franco R. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system / R. Franco, D. Fernandez-Suarez // *Progress in neurobiology*. – 2015. – Vol. 131. – P. 65-86.
10. Effect of corneal nerve ablation on immune tolerance induced by corneal allografts, oral immunization, or anterior chamber injection of antigens / J. Mo, S. Neelam, J. Mellon [et al.] // *Investigative ophthalmology & visual science*. – 2017. – Vol. 58 (1). – P. 137-148.
11. Substance P mediates pro-inflammatory cytokine release from mesenteric adipocytes in Inflammatory Bowel Disease patients / A. Sideri, K. Bakirtzi, D.Q. Shih [et al.] // *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. – 2015. – Vol. 1 (4). – P. 420-432.



12. Neuroendocrine cells derived chemokine vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in allergic diseases / A.K. Verma, M. Manohar, S.U. Venkateshaiah, A. Mishra. // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2017. – Vol. 38. – P. 37-48.
13. Colonic levels of vasoactive intestinal peptide decrease during infection and exogenous VIP protects epithelial mitochondria against the negative effects of IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  induced during *Citrobacter rodentium* infection / A.K. Maiti, S. Sharba, N. Navabi, S.K. Lindén // *PloS one*. – 2018. – Vol. 13 (9). – P. e0204567.
14. Vasoactive Intestinal Peptide nanomedicine for the management of inflammatory bowel disease / D. Jayawardena, A.N. Anbazhagan, G. Guzman [et al.] // *Molecular pharmaceutics*. – 2017. – Vol. 14 (11). – P. 3698-3708.
15. Said S.I. Vasoactive intestinal polypeptide in the respiratory tract / S.I. Said // *Neuropeptides in respiratory medicine*. – Routledge. – 2017. – P. 143-160.
16. Examination of PACAP-like immunoreactivity in urogenital tumor samples / A. Tamas, A. Javorhazy, D. Reglodi [et al.] // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2016. – Vol. 59 (2). – P. 177-183.
17. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response / K. Branchfield, L. Nantie, J.M. Verheyden [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 351 (6274). – P. 707-710.
18. Hemodynamic premises of endothelial dysfunction in young patients with vertebrobasilar insufficiency / N.O. Nekrasova, T.V. Gorbach, I.A. Grygorova, O.L. Tovazhnyanska // *Comparative Clinical Pathology*. – 2018. – P. 1-4.
19. The pathophysiological role of astrocytic endothelin-1 / S. Hostenbach, M. D'haeseleer, R. Koopman, J. De Keyser // *Progress in neurobiology*. – 2016. – Vol. 144. – P. 88-102.
20. Эндотелиальная дисфункция— фармакологическая мишень дисциркуляторной энцефалопатии / С.М. Кузнецова, В.В. Кузнецов, Д.В. Шульженко [и др.] // *Журнал неврологии им. БМ Маньковського*. – 2015. - №4. – С. 66-76.
21. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / А.И. Федин, Е.П. Старых, М.В. Путилина [и др.] // *Лечащий врач*. — 2015. — № 5. — С. 45-52.
22. Interaction with an endothelial lumen increases neutrophil lifetime and motility in response to *P aeruginosa* / L.E. Hind, P.N. Ingram, D.J. Beebe, A. Huttenlocher // *Blood*. – 2018. – Vol. 132 (17). – P. 1818-1828.
23. Chernyshova O.Y. Impact of Persistent Intracellular Infections on the Processes of Airway Remodeling in Children with Bronchial Asthma / O.Y. Chernyshova // *Childs Health*. – 2015. – Vol. 2.61. – P. 77-82.
24. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model / A. Tatar, M. Yayla, D. Kose [et al.] // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54 (3). – P. 266-272.
25. Potent anti-inflammatory and antinociceptive activity of the endothelin receptor antagonist bosentan in monoarthritic mice / A.K. Imhof, L. Glück, M. Gajda [et al.] // *Arthritis research & therapy*. – 2011. – Vol. 13(3). – P. R97.
26. Самодова А.В. Взаимосвязь содержания эндотелина-1 в крови и характера иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2018. – Т. 15, №2. - С. 299–308.
27. Уровень эндотелина (1-21) и альфа-дефензина (1-3) при atopическом дерматите при обострении и ремиссии / И.В. Петрищева, Н.Н. Цыбиков, Е.В. Фефелова, П.П. Терешков // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2015. - №14(1). – С. 68-70.
28. Корейба К.А. Полиморфность микрофлоры раневых дефектов у больных с синдромом диабетической стопы / К.А. Корейба, М.Н. Кудыкин, А.Р. Минабутдинов // *Практическая медицина*. – 2015. – №. 2-2 (87). – С. 92-97.
29. Cytosolic carnitine acetyltransferase as a source of cytosolic acetyl-CoA: a possible mechanism for regulation of cardiac energy metabolism / T.R. Altamimi, P.D. Thomas, A.M. Darwesh [et al.] // *Biochemical Journal*. – 2018. – Vol. 475 (5). – P. 959-976.
30. Патогенетические аспекты применения L-аргинина при хронической цереброваскулярной патологии / М.А. Трещинская, Д.В. Ватлипов, Т.М. Рябиченко [и др.] // *Семейная медицина*. – 2015. - №5. – С. 150-159.
31. Старикова Э.А. Роль метаболизма аргинина в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета / Э.А. Старикова // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19. – С. 61.
32. Мищенко Л.А. Роль инозина, L-аргинина и L-карнитина в кардиометаболической терапии / Мищенко Л.А. // *Здоровье Украины*. – 2018. – №. 4. – С. 40-41.
33. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in allergic rhinitis inflammation: ovalbumin-induced rat model / A. Tatar, M. Yayla, D. Kose [et al.] // *Rhinology*. – 2016. – Vol. 54 (3). – P. 266-272.
34. Hemodynamic premises of endothelial dysfunction in young patients with vertebrobasilar insufficiency / N.O. Nekrasova, T.V. Gorbach, I.A. Grygorova, O.L. Tovazhnyanska // *Comparative Clinical Pathology*. – 2018. – P. 1-4.
35. Endothelin inhibitors lower pulmonary vascular resistance and improve functional capacity in patients with Fontan circulation / G. Agnoletti, S. Gala, F. Ferroni [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2017. – Vol. 153 (6). – P. 1468-1475.

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

*N. Polovko*

*doctor of pharmacy, professor*

*National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

*Ye. Zuikina*

*PhD student*

*National university of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

## DEVELOPMENT OF EMULSION BASES WITH SORBITAN OLEATE AND SORBITAN MONOSTEARATE

*Половко Н.П.*

*д. фарм. н., професор кафедри аптечної технології ліків  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

*Зуйкіна Е. В.*

*аспірант кафедри аптечної технології ліків  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

## РОЗРОБКА ЕМУЛЬСІЙНИХ ОСНОВ ЗІ СОРБІТАН ОЛЕАТОМ ТА СОРБІТАН МОНОСТЕАРАТОМ

**Abstract.** The experimental justification of the composition of type II emulsion bases for the creation of semi - solid dosage forms is presented. Organoleptic studies were conducted and major physico-chemical parameters were identified. According to the results of determination of a number of structural-mechanical and consumer properties of the prototypes, the optimal formulations of the bases were selected for the further work.

**Анотація.** У роботі представлено експериментальне обґрунтування складу емульсійних основ II роду для створення м'яких лікарських та косметичних форм. Проведені органолептичні дослідження та визначені основні фізико – хімічні показники основ. За результатами визначення низки структурно-механічних та споживчих властивостей дослідних зразків обрані оптимальні складі основ для подальших досліджень.

**Keywords:** *semi - solid dosage forms, emulsion bases, emulsifiers, creams, rheology.*

**Ключові слова:** *м'які лікарські форми, емульсійні основи, емульгатори, креми, реологія.*

**Вступ.** В даний час м'які лікарські форми (МЛФ) на емульсійних основах є найбільш перспективними, що обумовлено високою специфічністю впливу та високим рівнем біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі даних основ.

Особливості впливу емульсійних лікарських та косметичних форм виправдані фізіологічними структурними і функціональними особливостями шкірного покриву, негативні зміни яких попереджають і коригують емульсійні МЛФ та косметичні засоби. Так, наприклад, суха, надто чутлива шкіра, вимагає компенсуючого впливу водно-олійних систем, саме емульсій в/м [2].

Важливим є раціональне поєднання води та жирів в складі емульсій, що забезпечує ряд життєво важливих функцій, як шкіри, так і організму в цілому: сприяє активізації процесів всмоктування і резорбції. Активізація всмоктування забезпечується поверхнево-активними речовинами (ПАР) – обов'язковим компонентом емульсійних систем, здатними знежирювати шкірну поверхню шляхом солюбілізації нативних ліпідів і деструктувати природні білки, що сприяє підвищенню проникності шкіри. Жири здатні функціонально заміщати ліпіди шкіри при їх нестачі. Вони сприяють мацерації і зігріванню шкіри, що викликає кровонаповнення, і також підвищує

швидкість всмоктування речовин, дає можливість варіювати консистенцією і рівнем впливу, в залежності від призначення засобу, фізико-хімічних властивостей речовин, що входять до складу емульсійного крему чи мазі [5].

Найчисельнішою і, отже, найбільш типовою та показовою в усіх відношеннях (фізіологічних, технологічних) є група емульсійних м'яких лікарських засобів МЛЗ у формі крему. Це пов'язано з тим, що дерматологічні та лікарські косметичні засоби здатні задовольняти ряд споживчих вимог, а саме: вільно видавлюватися з туб або вилитися з флакона (екструзія); легко наноситися, швидко вбиратися шкірою; надавати цілеспрямований вплив на шкірні покриви; легко видалятися за необхідності з поверхні шкіри.

Емульсійні системи термодинамічно нестабільні. Для підвищення стійкості емульсійних основ використовуються емульгатори. Які повинні відповідати наступним вимогам: забезпечувати формування стабільної емульсії; бути хімічно індиферентними; не проявляти токсичну дію, не викликати подразнення шкіри; не мати неприємного запаху; мають бути дозволені до використання (наказ МОЗ № 8 «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські

засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів»).

Однією з перспективних груп емульгаторів є складні ефіри сорбіту, моно- і дигліцеридів і поліетилену. Серед групи цих сполук можна виділити емульгатор сорбітан олеат, що є неіонною ПАВ, емульгатором другого роду зі значенням гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) 4,3.

Як співемульгатор використовується сорбітан моностеарат – неіоногенний емульгатор – ефір сорбітану і кислоти стеаринової, який має ГЛБ 4,7.

В емульсіях другого роду більш доречно використовувати суміш емульгаторів для створення більш стабільної системи при незначних концентраціях емульгаторів.

Враховуючи переваги емульсійних основ 2 роду та технічні можливості виготовлення м'яких лікарських та косметичних засобів аптеками актуальним є розробка стабільних, доступних, легких в технологічному аспекті, малокомпонентних основ, що містять дозволені до використання допоміжні речовини.

**Мета роботи.** Опрацювання та дослідження модельних зразків емульсії другого роду на основі суміші емульгаторів сорбітан олеату та сорбітан моностеарату з метою подальшого створення основ для використання в екстемпоральних м'яких лікарських та косметичних засобах.

**Матеріали та методи дослідження.** Для приготування емульсійних основ були використані наступні інгредієнти: емульгатори – сорбітан олеат (PhEur) (Span 80) [3], сорбітан моностеарат (PhEur) (Span 60) [3], олія кукурудзяна (PhEur) [3] та вода очищена (ДФУ 2.0) [1].

Критеріями якості при розробці складу емульсійних основ були: органолептичні та сенсорні властивості, термо- та колоїдна стабільність, значення рН та деякі реопказники.

Визначення колоїдної стабільності проводили центрифугуванням протягом 5 хв. при частоті обертів 6000 с<sup>-1</sup>. Термостабільність визначали в умовах термостату (ТС-80 М-2) при температурі 42,5±2,5 °С протягом 7 діб [2]. Визначення рН модельних зразків проводили потенціометричним методом у 10% водному вилученні з крему на рН-метрі рН 150 МИ (РФ). Тип отриманої емульсії

визначали методом розведення. Реологічні дослідження проводили на віскозиметрі BROOKFIELD HB DV-II PRO (США) в діапазоні швидкостей зсуву від 18,6 с<sup>-1</sup> до 93 с<sup>-1</sup> (шпindel SC4-21 для камери об'ємом 8,3 мл) при температурі 20°С [5].

Розраховували значення механічної стабільності (МС) зразків як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ<sub>1</sub>) до величини межі міцності після руйнування (τ<sub>2</sub>) [4]:

$$MS = \tau_1 / \tau_2,$$

Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували **коефіцієнт динамічного розрідження** за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \times 100\%}{\eta_{18,6}},$$

де η<sub>18,6</sub> – в'язкість основи при швидкості зсуву 18,6 с<sup>-1</sup>; η<sub>93,0</sub> – в'язкість основи при швидкості зсуву 93,0 с<sup>-1</sup>.

**Отримані результати та їх обговорення.** Експериментальні зразки готували за наступною технологією: попередньо відважували інгредієнти, та сплавляли на водяній бані з урахуванням температури плавлення; суміш емульгаторів сорбітан олеату (температура плавлення: 65-75 °С) та сорбітан моностеарату (температура плавлення: 50-60°С) нагрівали на водяній бані до температури 80-90°С додавали до неї олію кукурудзяну. Паралельно нагрівали воду до температури 80-90°С. Потім до масляної фази додавали поступово воду й емульгували за допомогою гомогенізатора (Homogenizer HG-15A) (3000 об/хв.) до отримання однорідної маси. Фізико-хімічні дослідження отриманих зразків проводили через 24 год. після повного охолодження та структуривання системи.

З метою встановлення оптимального співвідношення емульгаторів варіювали їх концентрацію та співвідношення в межах концентрацій, рекомендованих виробником Span 80 від 0,5 до 10 % та Span 60 – від 0,5 до 6 %. Вміст олії кукурудзяної залишався сталим, так як збільшувати її концентрацію є недоцільним.

Відмічено, що зразки, які містили до 6% сорбітан олеату розшарувалися в процесі емульгування. Склад основ наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Склад експериментальних зразків емульсійних основ

Інгредієнти, % № зразка	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Олія кукурудзяна	50											
Span 80, Sorbitan oleate	6	8	10	6	8	10	6	8	10	6	8	10
Span 60, Sorbitan monostearate	–	–	–	4	4	4	5	5	5	6	6	6
Вода очищена	до 100											

Як показали результати досліджень, зразки № 1, 2 розшарувалися при проведенні тесту на колоїдну стабільність, що свідчить про недостатній вміст емульгатору для стабілізації значної кількості водної дисперсної фази.

Результати досліджень фізико-хімічних та сенсорних властивостей стабільних зразків наведено в табл. 2.

Таблиця 2

**Властивості експериментальних зразків емульсійних основ**

Показники якості	Номер зразка										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Органолептичні та сенсорні властивості	Рідка кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється але повільно всмоктується	Рідка легка кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, легко розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується	Кремоподібна консистенція, легко наноситься, добре розподіляється та всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, легко розподіляється, але повільно всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується	Густа кремоподібна консистенція, добре розподіляється, але повільно всмоктується
Тип емульсії	Вода/масло										
Термостабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	
Колоїдна стабільність	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	стабільний	
Структурна в'язкість, Па·с при 20 об/хв	1,4±0,07	2,3±0,045	4,2±0,21	5,9±0,13	3,5±0,03	5,8±0,09	5,5±0,07	4,1±0,11	6,0±0,12	6,6±0,13	
Структурна в'язкість, Па·с при 100 об/хв	0,5±0,035	0,65±0,33	1,5±0,075	1,8±0,03	1,0±0,05	1,6±0,08	1,8±0,09	1,4±0,07	1,8±0,09	1,5±0,075	
pH	7,2±0,2	7,3±0,1	7,3±0,1	7,2±0,2	7,3±0,2	7,1±0,2	7,2±0,3	7,1±0,2	7,2±0,2	7,2±0,2	
Коефіцієнт динамічного розрідження (Kd)	64,29	71,74	64,29	69,49	71,43	72,4	67,28	65,85	70,0	77,27	
Механічна стабільність (МС)	1,18	1,05	1,07	1,04	1,08	1,04	1,05	1,04	1,05	1,03	

За результатами дослідження структурно-механічних властивостей експериментальних зразків були побудовані реограми залежності

швидкості зсуву ( $D\dot{\gamma}$ ) від напруги зсуву ( $\tau$ ) при температурі 20 °C (рис. 1) та графіки залежності в'язкості зразків від швидкості зсуву (рис. 2).

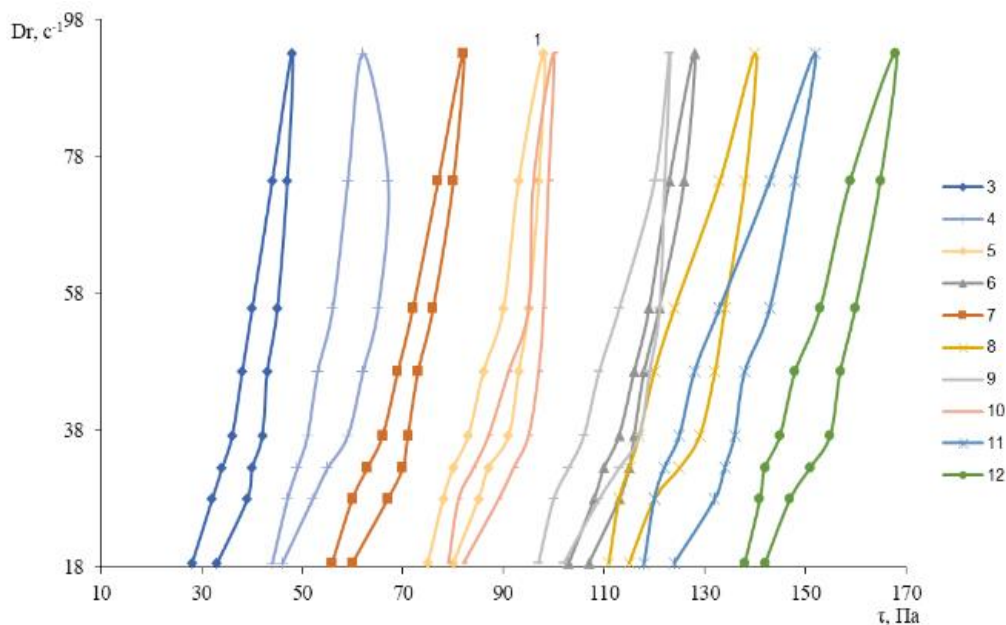


Рис. 1. Реограма залежності швидкості зсуву ( $D\dot{\gamma}$ ) від напруги зсуву ( $\tau$ )

Наявність петель гістерезису на реограмах плинущі свідчить про достатню тиксотропність опрацьованих зразків: під час дії високих напруг зсуву структура здатна руйнуватися, проте поступово відновлюється після падіння напруги зсуву. За результатами вимірювання реологічних показників розраховали  $MC$  і коефіцієнт динамічного розрідження дослідних зразків.

Оптимальним значенням  $MC$  є 1 [4]. Дослідні зразки мають значенням  $MC$ , близьке до оптимального, що свідчить про незначний ступінь руйнування структури основи. Це вказує про можливість зразків, витримувати механічну дію в процесі змішування і гомогенізації, а також дозволяє передбачати стабільність при тривалому зберіганні.

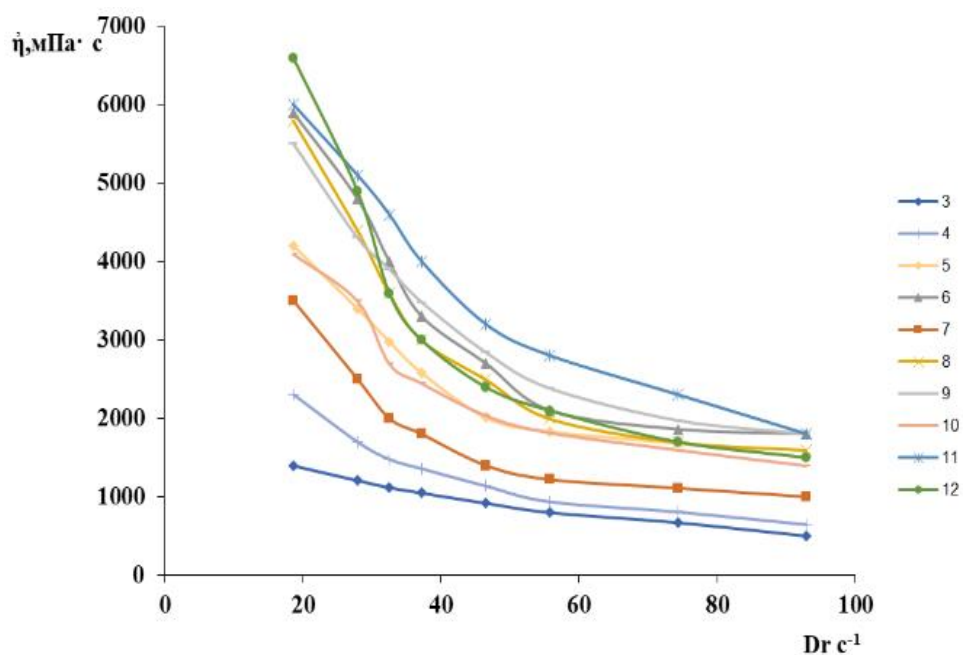


Рис. 2. Залежність структурної в'язкості модельних зразків від швидкості зсуву ( $D\dot{\gamma}$ ) при температурі 20 °C

Для дослідження екструзійних властивостей основ розраховували **коефіцієнт динамічного розрідження**, який має середні показники - 69. Високі значення Kd свідчать про можливість більш якісного нанесення ЛЗ при механічному розтиранні, характеризують краще розрідження в режимі перемішування, більш якісне розподілення внесених в основу АФІ і легке заповнення туб, що підтверджує графік залежності в'язкості від швидкості зсуву.

Слід зазначити, що модельні зразки дещо відрізняються за органолептичними показниками, але усі мають задовільні споживчі властивості. Сенсорні властивості досліджували добровольці (n = 20), які разово наносили на шкіру дослідні зразки, заповнювали анкети та оцінювали по шкалі від 1 до 5 за наступними критеріями:

1. легкість нанесення;
2. швидкість та ступінь всмоктування;
3. відсутність жирної плівки;
4. відсутність білого сліду після нанесення;
5. відсутність липкості;
6. стан шкіри після нанесення.

За узагальненими результатами анкетування будували діаграму (рис. 3), яка демонструє, що

зразки крему № 4, 8 та 12, проявляють задовільні сенсорні властивості, характеризується легкістю нанесення, більш щільною кремоподібною консистенцією, у порівнянні з іншими зразками. Опитувані відмітили, що після нанесення зразків № 4, 8 шкіра приємна на дотик, на ній не залишається білого сліду, спостерігається ефект пом'якшення та підвищення тургору шкіри. Зразок 3, що містить у своєму складі один емульгатор – сорбітан олеат (Span 80) не залишає білого сліду, але має більш рідку консистенцію, ніж зразки, що містять комбінацію сорбітан олеата (Span 80) та сорбітан стеарата (Span 60). Як демонструє діаграма, збільшення концентрації емульгаторів впливає на властивості зразків, вони дещо відрізняються за сенсорними властивостями, а саме: змінюється швидкість та ступінь всмоктування, з'являється жирна плівка.

Таким чином, основи № 4, 8 та 12 володіють необхідними реологічними та споживчими властивостями і можуть бути використані для створення екстемпоральних м'яких лікарських та косметичних засобів.

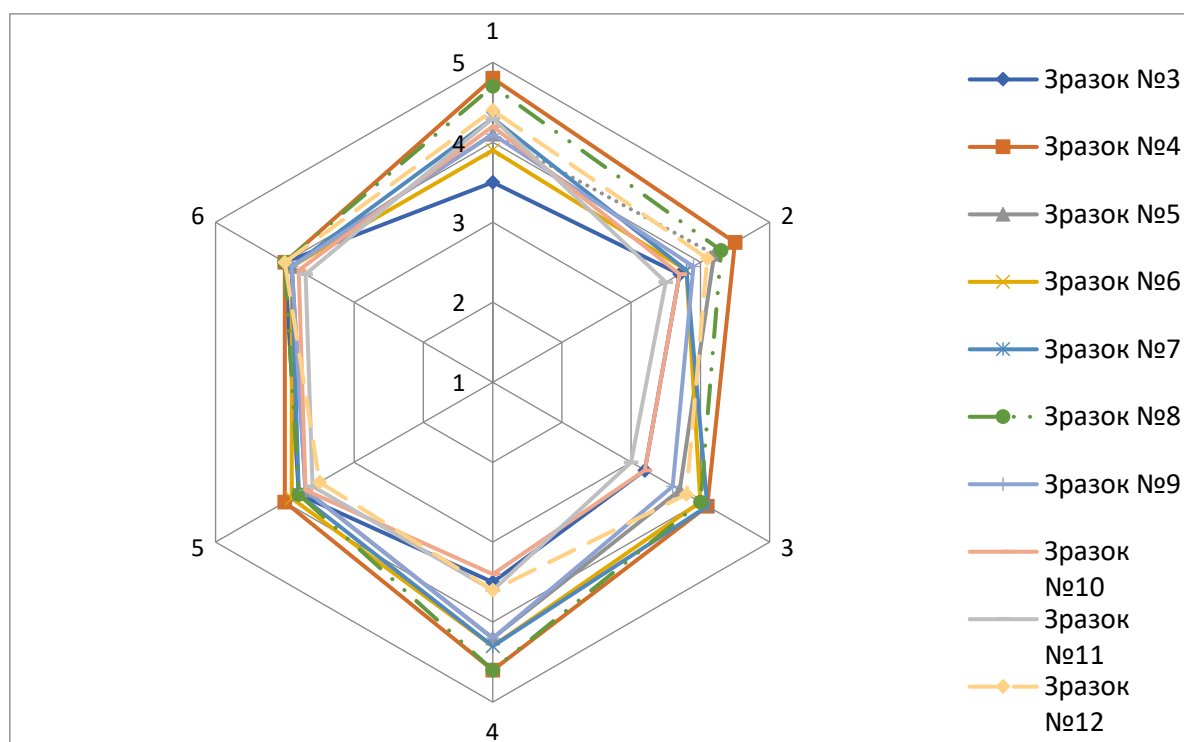


Рис. 3. Діаграма залежності сенсорних властивостей основи від їх складу

**Висновок.** Розроблені емульсійні основи другого роду з різною концентрацією суміші емульгаторів та відповідно консистентними властивостями можуть бути впроваджені в якості основ для виготовлення дерматологічних лікарських засобів та косметичних засобів захисної дії, для профілактики вікових змін шкіри тощо.

#### Література.

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. ДСТУ 4765:2007 Креми косметичні. Загальні технічні умови – Київ :

Держспоживстандарт України, 2006. – 12 с. – (Національні стандарти України).

3. European Pharmacopoeia. 8-th edition. – 2013. Vol.1. 3655 p.

4. Вишнеvsька Л.І. Обґрунтування складу комплексного гелю протизапальної дії / Л.І. Вишнеvsька, Н.М. Косяченко, О.І Набока // Вісник фармації. – 2011 – №3. – С. 8-12.

5. Ковальова Т. М. Фізико-хімічне та реологічне дослідження емульсійних основ з комплексним емульгатором Olivem 1000 / Т. М. Ковальова, Н. П. Половко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2013. – Вип. 2. – С. 222-229.

6. Кухтенко Ю.С. Обґрунтування компонентів основи при розробці складу крему з цинку піритіонатом / Кухтенко Ю.С, Гладух Є. В., Кухтенко Г.П., Кухтенко А.С // Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога : збірник наукових праць

Міжнар. наук.-практ. конф. з клінічної косметології (19 жовтня 2018 р., м. Харків) – Х.: НФаУ, 2018. – С. 132-133.

7. Гончарова А. А. Обґрунтування вибору емульгаторів при створенні крему для застосування при синдромі діабетичної стопи / А. А. Гончарова, І. І. Баранова // Сучасні досягнення фармацевтичної технології : матеріали IV наук.-практ. конференції з міжнар. участю (16-17 жовтня 2014 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. – С. 81-82.

8. Запорожська С. М. Дослідження реологічних властивостей емульсійних основ для вибору оптимального складу / С. М. Запорожська // Управління якістю в фармації : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. – С. 60.

9. Колеснікова В.Є. Розробка складу дерматологічного крему / В. Є. Колеснікова, Н. П. Половко // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2015. – Вип. XXIV, 2. – С. 410-414.

# ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 541.123.6

Солиев Л., Джабборов И., Имомова Л., Мусоджонова Дж.  
Таджикский государственный педагогический университет им. С.Айни

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗОВЫХ РАВНОВЕСИЙ В СИСТЕМЕ К,СА//НСО<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O ПРИ 0<sup>0</sup>C МЕТОДОМ ТРАНСЛЯЦИИ

L. Soliev, I. Dzhabborov, L. Imomova, J. Musijonova  
Tajik state pedagogical University. S. Ainy

## INVESTIGATION OF PHASE EQUILIBRIA IN THE SYSTEM K, CA / HCO<sub>3</sub>, F-H<sub>2</sub>O AT 0<sup>0</sup>C BY TRANSLATION METHOD

**Аннотация.** Четырёхкомпонентная система K,Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O при 0<sup>0</sup>C впервые изучены методом трансляции и построены ее замкнутые фазовые диаграммы. Установлено, что для исследованной системы при 0<sup>0</sup>C характерно наличие 4 - дивариантных полей, 5 - моновариантных кривых и 2 - невариантных точек.

**Abstract.** The four-component system K, Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O at 0<sup>0</sup>C was first studied by the translation method and its closed phase diagrams were constructed. It is established that the investigated system at 0<sup>0</sup>C is characterized by the presence of 4-divariant fields, 5-monovariant curves and 2 nonvariant points.

**Ключевые слова:** метод трансляции – фазовые равновесия-диаграмма- моновариантные кривые – дивариантные поля – невариантные точки – калий – кальций – гидрокарбонаты – фториды.

**Key words:** translation method-phase ravovesiya-diagram-monovariant curves-divariant fields – nonvariant points-potassium-calcium-hydrocarbonates-fluorides.

Исследуемая четырёхкомпонентная система является составной частью шестикомпонентной системы K,Ca//SO<sub>4</sub>,CO<sub>3</sub>,HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O закономерность фазовых равновесий в ней служить теоретической основой для создания оптимальных способов переработки полиминерального природного и технического (отходов производства) сырья, которые содержат сульфаты, карбонаты, гидрокарбонаты, фториды калия и кальция. Как показывает анализ литературы [1] система K,Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O исследована.

В настоящей работе приведены результаты исследования фазовых равновесий в системе K,Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O при 0<sup>0</sup>C методом трансляции. Метод трансляции [2,3] вытекает из принципа совместности [4] элементов строения систем из n компонентов с элементами строения системы из n+1 компонентов в одной диаграмме.

Для прогнозирования строения диаграммы фазовых равновесий четырёхкомпонентной системы K,Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O необходимо знание состояния фазовых равновесий в составляющих ее трехкомпонентных системах: KHCO<sub>3</sub>-KF-H<sub>2</sub>O; KHCO<sub>3</sub>-Ca(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O; Ca(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CaF<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O и KF-CaF<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O. Как показал анализ литературы [5], трехкомпонентные системы также не исследованы. Если допускать, что эти системы относятся к эвтоническим и для них на уровне трехкомпонентного состава могут быть характерны по одной невариантной точке, то для исследуемой четырёхкомпонентной системе при 0<sup>0</sup>C, на уровне трёхкомпонентного состава, будут характерны следующие невариантные точки с равновесными твердыми фазами (табл.1).

Таблица 1

Равновесные твердые фазы невариантных точек системы K,Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O при 0<sup>0</sup>C на уровне трёхкомпонентного состава

Трёхкомпонентная система	Нонвариантная точка	Фазовый состав осадков
KHCO <sub>3</sub> -KF-H <sub>2</sub> O	E <sub>1</sub> <sup>3</sup>	Кц+Кб
KHCO <sub>3</sub> -Ca(HCO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O	E <sub>2</sub> <sup>3</sup>	Кц+СаГ
Ca(HCO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CaF <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O	E <sub>3</sub> <sup>3</sup>	СаГ+Фо
KF-CaF <sub>2</sub> -H <sub>2</sub> O	E <sub>4</sub> <sup>3</sup>	Кб+ Фо

Приняты следующие обозначения равновесных твердых фаз: Кц-калицит, KHCO<sub>3</sub>; СаГ-гидрокарбонат кальция Ca(HCO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Кб-кароббит KF; Фо-флюорит CaF<sub>2</sub>.

Здесь и далее E обозначает невариантную точку с верхним индексом, указывающим на

кратность точки (компонентность системы), и нижним индексом, указывающим на порядковый номер точки. По данным табл. 1 построена диаграмма фазовых равновесий системы K,Ca//HCO<sub>3</sub>,F-H<sub>2</sub>O, на уровне трехкомпонентного состава, в виде "развертки" призмы (рис. 1.).



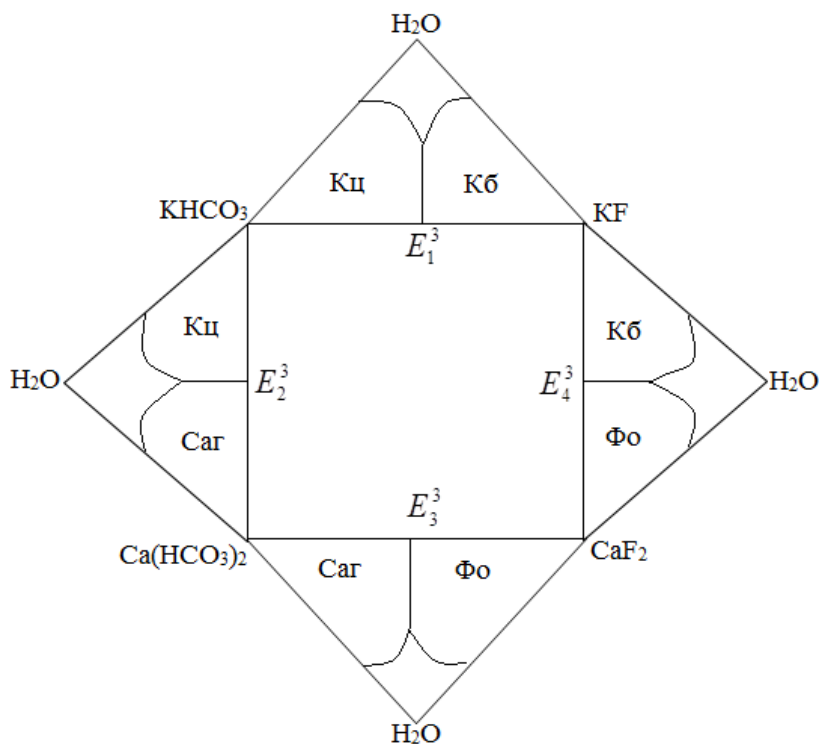
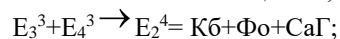
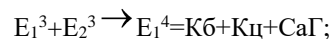


Рисунок 1. "Развёртка" диаграммы фазовых равновесий системы  $K, Ca//HCO_3, F-H_2O$  при  $0^\circ C$  на уровне трёхкомпонентного состава

При трансляции невариантных точек уровня трёхкомпонентного состава на уровень четырёхкомпонентного состава (математически реализуемого при сочетании невариантных точек, отличающихся друг от друга на одну фазу [2,3]), образуются следующие невариантные точки уровня четырёхкомпонентного состава:



Окончательный вариант замкнутой схематической [6] диаграммы фазовых равновесий системы  $K, Ca//HCO_3, F-H_2O$  при  $0^\circ C$ , построенной методом трансляции, приведен на рисунке 2.

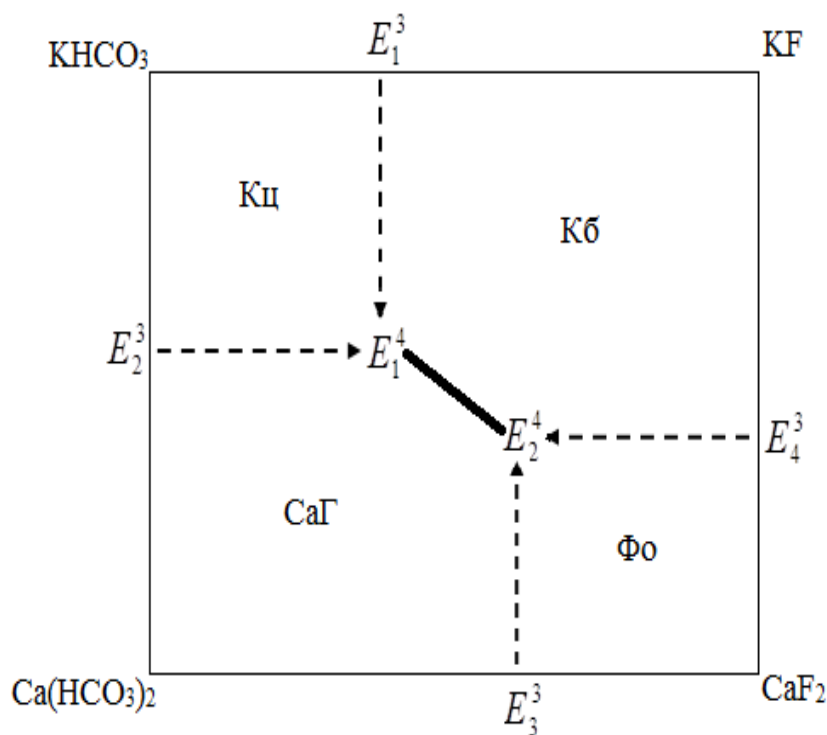
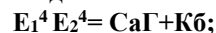


Рисунок 2. Схематическая диаграмма фазовых равновесий системы  $K, Ca//HCO_3, F-H_2O$  при  $0^\circ C$ , построенная методом трансляции

На рис. 2 моновариантные кривые, образованные в результате трансляции невариантных точек уровня трехкомпонентного состава, отмечены пунктирными линиями, а направления трансляции указано стрелками. Характеризующий их фазовый состав осадков идентичен фазовому составу невариантных точек уровня трёхкомпонентного состава. Моновариантная кривая, проходящая между

невариантными точками уровня четырёхкомпонентного состава, отмечена толстой сплошной линией. Она, в соответствии с правилом фаз Гиббса [7] характеризуется следующим фазовым составом осадков:



В табл. 2 приведены перечень и контуры дивариантных полей системы  $K, Ca/HCO_3, F-H_2O$  при  $0^\circ C$

Таблица 2

**Перечень и контуры дивариантных полей системы  $K, Ca/HCO_3, F-H_2O$  при  $0^\circ C$**

Равновесная твердая фаза полей	Контур полей на диаграмме (Рис.2)	Равновесная твердая фаза полей	Контур полей на диаграмме (Рис.2)
Кц		Фo	
CaГ		Кб	

Как показывает анализ построенной диаграммы фазовых равновесий системы  $K, Ca/HCO_3, F-H_2O$  при  $0^\circ C$  методом трансляции, она характеризуется следующим количеством геометрических образов: дивариантных полей 4, моновариантных кривых 5 и невариантных точек 2.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник экспериментальных данных по растворимости многокомпонентных водно-солевых систем. Т. II. кн. 1-2. СПб.: Химиздат, 2004. - 1247 с.  
 2. Солиев Л. Прогнозирование строения диаграмм фазовых равновесий многокомпонентных водно - солевых систем методом трансляции. - М., 1987. 28 с. Деп. В ВИНТИ АН СССР 20.12.87 г. № 8990-В87.

3. Солиев Л. Прогнозирование фазовых равновесий в многокомпонентной системе морского типа методом трансляции (книга-Душанбе: ТГПУ. 2000. - 247 с.

4. Горощенко Я. Г. Массцентрический метод изображения многокомпонентных систем.-Киев: Наукова думка,1982.-264 с.

5. Справочник экспериментальных данных по растворимости многокомпонентных водно-солевых систем. Т. I., кн. 1-2. - СПб.: Химиздат, 2003. - 1151 с.

6. Солиев Л. Схематические диаграммы фазовых равновесий многокомпонентных систем // Журнал неорганической химии. - 1988, т. 33. - № 5. - С. 1305 - 1310.

7. Аносов В. Я., Озерова М. И., Фиалков Ю. Я. Основы физико-химического анализа. - М.: Наука, 1976.-503 с.

<sup>1</sup>**Asadov Z.H.**

Doctor of Chemical Sciences, Professor,  
Corresponding member  
of Azerbaijan National Academy of Sciences (ANAS);  
Head of Laboratory of Surfactants of Institute of Petrochemical Processes (IPCP) of ANAS

<sup>2,3</sup>**Tagiyev D.B.**

Doctor of Chemical Sciences, Professor,  
Academician of ANAS;  
Head of Department of "Biophysical and Bioorganic Chemistry"  
of Azerbaijan Medical University,

Director, Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry,

<sup>1,2</sup>**Zarbaliyeva I.A.**

Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor,  
Leading Researcher  
of laboratory of Surfactants of IPCP of ANAS and Associate  
Professor of Department of "Biophysical and Bioorganic Chemistry"  
of Azerbaijan Medical University

<sup>2</sup>**Seyidova G. Mir J.**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of Department of "Microbiological and Immunological"  
of Azerbaijan Medical University

<sup>2</sup>**Hajizade H.N.**

PhD on Chemistry,  
Senior Instructor of Department of "Biophysical and Bioorganic Chemistry"  
of Azerbaijan Medical University

<sup>4</sup>**Asadova N.Z.**

Instructor of Faculty of Biology of Baku State University

## SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SURFACTANTS ON THE BASIS OF COTTON-SEED OIL, METHYLDIETHANOLAMINE AND ORTHOPHOSPHORIC ACID

**Abstract.** Methyl diethanolamine esters have been synthesized on the basis of cotton-seed oil triglycerides and phosphated by orthophosphoric acid. The obtained products were identified by method of IR- spectroscopy. The surface activity of the synthesized substances was determined by tensiometric method. Based on these studies, the maximum adsorption and the minimum area of the molecule at the water /air interface, the surface pressure, the standard free Gibbs energies of adsorption and micellization have been calculated. Specific electroconductivity of the aqueous solutions of the surfactants were measured by electroconductometric method. Strong bactericide properties of the obtained surfactants were revealed.

*Key words:* cotton-seed oil triglycerides, methyl diethanolamine, phosphate derivative of methyl diethanolamine, ester, surfactant, electroconductivity, micellization, bactericide

### INTRODUCTION

Surfactants are widely used in various spheres of national economy [1,2]. Among them, the reagents obtained from ecologically -safe, and reproducible raw materials attract a special attention [3-5]. The present paper is devoted to synthesis of new representatives of such surfactants and a study of their antimicrobial properties.

### EXPERIMENTAL

Cotton-seed oil is of a local production. Among residues of fatty acids contained in this oil triglycerides, of saturated ones, miristic acid (C<sub>14</sub>) constitutes 0.3-0.5%, palmitic acid (C<sub>16</sub>) - 20.0-22.0%, stearic acid (C<sub>18</sub>) - 2.0%, arachinic acid (C<sub>20</sub>) - 0.1-0.6% of unsaturated fatty acids, the content of residues of oleic acid (C<sub>18</sub>) is 30.5-35.2% and that of linoleic acid (C<sub>18</sub>) is 41.7-44.0%.

Methyl diethanolamine (MDEA) was the product of Russian Federation, molar mass-119.164 g·mol<sup>-1</sup>, density-1.038 g·ml<sup>-1</sup>, boiling point - 247.1 °C; melting point-21 °C.

Surface activity of the synthesized substances was investigated at the air-water interface by tensiometer "KSV Sigma 702" (Finland) using Du Nouy ring [6]. The method consists in measurement of the maximum force required for detaching the ring from the liquid surface. Orthophosphoric acid was used as the product of "Component-Reactant" Joint Stock Company (Moscow, Russian Federation) which is 86% wt. aqueous solution

Water was used as a bidistillate.

Specific electroconductivity (κ) of the aqueous solutions of the obtained surfactants was measured by "Anion-4120" electroconductometer (Russian Federation).

IR-spectra were registered by Vertex 70 (Bruker) spectrometer in the range 4000-400

cm<sup>-1</sup> using KBr tablets.

Aminoester was synthesized on the basis of cotton-seed oil triglycerides and MDEA at 140-150°C during 13-14 hours in an autoclave equipped with a temperature regulator. Subsequently, phosphation of

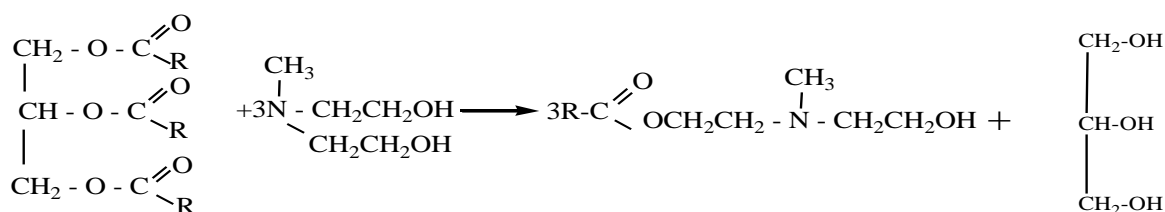
the synthesized aminoester was carried out by reacting the aminoester with orthophosphoric acid at 50-60°C during 5-6 hours. Both surfactants are brown viscous liquids.

To study antimicrobial properties of the synthesized surfactants, the method of consequent dilution was used. The experiments were carried out in the test tubes which contained a surfactant at different concentrations and 1ml of the physiological solution. The 1-st test tube is filled with 1ml of 1% wt. solution of the surfactant. Afterwards, the solutions of the surfactant were prepared in the order of concentrations lowering twice. With this aim, the content of the 1-st tube was stirred and 1ml of it was introduced into the 2-nd tube, from the 2-nd into the 3-rd one and so on. From the last tube, 1ml was taken out to have equal volumes of the solutions in all tubes. In this way, four consequently diluted solutions of the surfactant were prepared at dilutions 1:100 (solution 1), 1:200 (solution 2), 1:400 (solution 3) and 1:800 (solution 4) at equal volumes of the physiological solution. As a test culture, two gram positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and spore forming *Bacillus Antracoides*), three gram-

negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and capsule forming *Klebsiella pneumoniae*) and fungus (*Candida albicans*) laboratory strains were applied. From 1 day culture of each microorganism, suspensions were made in the physiological solution provided that 1ml of the suspension contains 1 bln of microbacterial cells. After dilution procedure, with Pasteur pipette, 1 drop of microbial suspension having 500 mln microbial cells in 1 ml was added to each test cube. After 10,20,40 and 60 min exposition, the samples were taken away from each test tube using a bacteriological loop and inoculated onto the surface of the feeding media (for bacteria-meaty-peptonian (peptone) agar and for fungus- Sabouraud medium). Incubation for fungus was performed in the thermostat at 28°C, for 24-48 h, for bacteria-at 37°C for 24 h. Intensive growth of a microorganism was noted as "+", growth of separate colonies-by the mark "+-" and absence of the growth of a microorganism-by the sign"-".

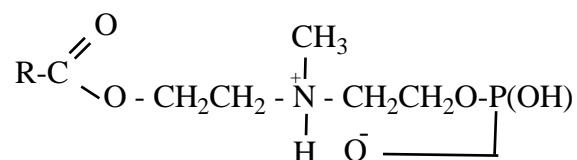
### RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The scheme of the interaction of cotton-seed oil triglycerides with MDEA is described as follows:



where R is alkyl group glycerol was removed from the mixture by washing with cold water. The final aminoester is soluble in water and kerosene.

In the next step, the MDEA ester obtained from the cotton-seed oil triglycerides was phosphated with orthophosphoric acid. The chemical formula of the synthesized surfactant is illustrated as following:



where R is a saturated or unsaturated hydrocarbon group. The reaction product is a brown substance of low viscosity.

Structure and composition of the obtained products were confirmed by using IR-spectroscopy. The IR-spectra are shown in Fig. 1 and 2.

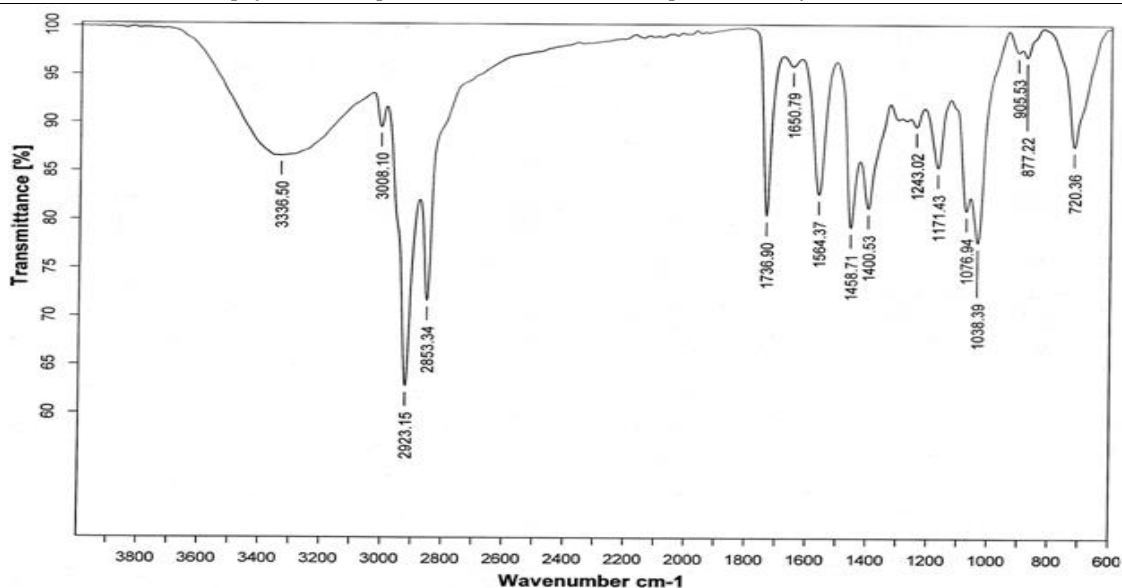


Fig. 1. IR-spectrum of MDEA ester synthesized from cotton-seed oil triglycerides

In the IR-spectrum of MDEA ester (Fig.1), the following bands ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) are present: 3336.50 (O-H valence vibration band, 3008.1 (C-H valence vibration band of the double bond), (2923.2 C-H valence vibration band of  $-\text{CH}_2-$  group) and 2853.3 (valence vibration band of C-H in  $\text{CH}_3$  group), 1736.9 (valence vibration band of carbonyl group of ester fragment,

1650,8 (valence vibration band of  $\text{C}=\text{C}$ ), 1564.4 (deformation vibration band of OH) and 1400.5 (deformation vibration bands of C-H in  $\text{CH}_2$  and  $\text{CH}_3$ ), 1243.0 (valence vibration band of C-N), 1171.4 and 1076.9 (ester group deformational vibrations bands), 1038.4 (valence vibration band of C-O in COH), 720.4 pendulum vibration band of  $(\text{CH}_2)$ .

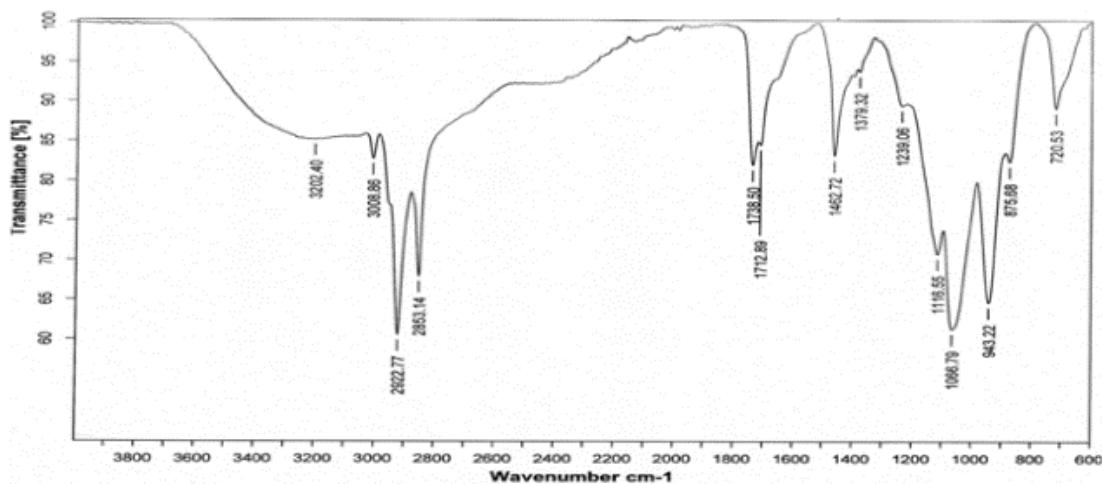


Fig. 2. IR-spectrum of the phosphate derivative of MDEA ester based on cotton-seed oil triglycerides

In the IR-spectrum of the phosphate of MDEA ester, the following changes are observed ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): the band at 3202.4 (O-H valence vibration band of the phosphate group) appears and the band at 3336.50 of OH valence vibrations disappears; the bands at 2100-2700 of  $\text{NH}^+$  group appear; the band 1564.4 of OH-deformational vibrations and 1038.4 (valence vibration band of C-O band of C-OH group) disappear; the bands at 1116.6 of valence vibrations of P-O band in P-OH group and at 943.2 of valence vibrations of C-O band in C-O-P group appear.

The data of the given IR-spectra prove proceeding of modification with  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .

MDEA ester and its phosphate have a good solubility in isopropanol, isoctane, kerosene, benzene, carbon tetrachloride, a partial solubility in ethanol and water.

Surface tension data of surfactants 1 and 2 were recorded at 25 and 26°C, respectively,  $\gamma$  versus concentration -c plots of the surfactants are given in Fig. 3.

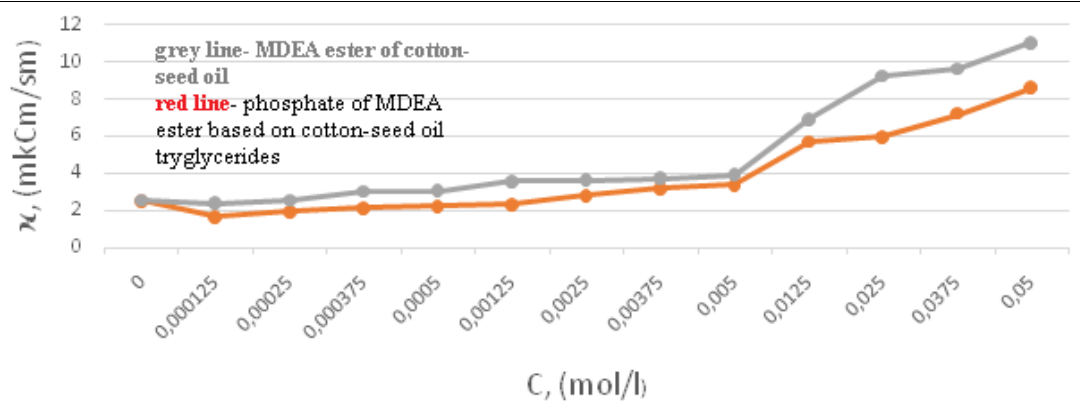


Fig. 3. Surface tension at the water-air interface versus concentration plots of the MDEA ester (grey line; 25 °C) and its phosphation derivative (orange; 26 °C)

Using these isotherms, important parameters of the surface activity may be determined. The values of critical micelle concentrations (CMC) of the surfactants were found. Moreover,  $\gamma_{CMC}$ , surface pressure ( $\pi_{CMC}$ ),  $C_{20}$  (the concentration for reduction of  $\gamma$  by 20 mN/m), adsorption efficiency ( $pC_{20} = -\log C_{20}$ ) values for surfactants were calculated according to [6] and given in Table 1.

Maximum adsorption- $\Gamma_{max}$  values were determined by the following equation:

$$\Gamma_{max} = -\frac{1}{n * R * T} * \lim_{c \rightarrow c_{CMC}} \frac{d\gamma}{d \ln c}$$

where R is universal gas constant (R=8.3145 C/mol\*K) and T is absolute temperature. The value of

n was taken as 2 because 2 ions are formed by dissociation of the surfactants (explained later page).

The minimal value of the area per surfactant molecule after adsorption at the water-air interface ( $A_{min}$ ) was calculated from the equation

$$A_{min} = \frac{10^{16}}{N_A * \Gamma_{max}}$$

and given in Table 1.

Specific electrical conductivity versus concentration plot was built for MDEA ester at 27 °C and for the phosphate of MDEA ester - at 27.5 °C. These dependence are given in Fig. 4:

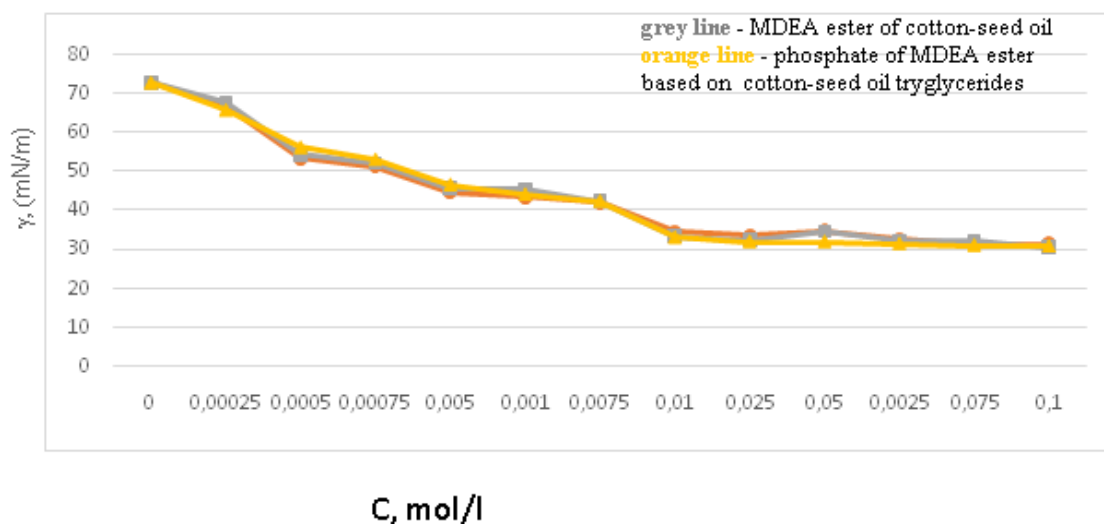


Fig. 4. Specific electrical conductivity versus concentration plots of the synthesized surfactants: grey line- MDEA ester, red line- phosphate of MDEA ester

Despite the fact that the structure of MDEA ester is non-ionic, its aqueous solution has electrical conductivity. This is explained by the fact that tertiary amine fragment reacting with water forms the ionic structure according to this scheme:

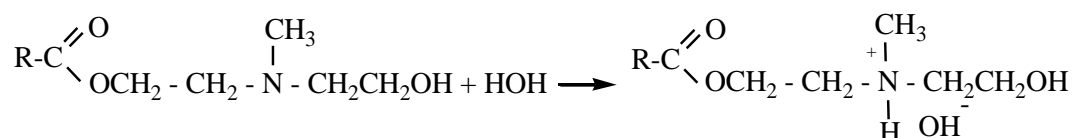


Table 1.

**Main colloidal-chemical and thermodynamic parameters of the obtained surfactants**

Surfactant	CMC, mM <sup>-1</sup>	$\Gamma_{CMC}$ , mN m <sup>-1</sup>	$\Pi_{CMC}$ , mNm <sup>-1</sup>	$\Gamma_{max} \times 10^{-10}$ , mol·m <sup>-2</sup>	$A_{min}$ , nm <sup>2</sup>	$\alpha$	$\beta$	$\Delta G_{mic}^o$ , kJ·mol <sup>-1</sup>	$\Delta G_{ads}^o$ , kJ·mol <sup>-1</sup>
MDEA ester based on cotton-seed oil	0.034	27.50	45.50	1.40	1.41	0.33	0.67	-25.71	-29.53
Phosphate of MDEA ester	0.01	36.92	33.08	0.55	2.03	0.25	0.75	-91.46	-60.17

Slopes of the straight line before ( $S_1$ ) and after ( $S_2$ ) CMC value for each surfactant were determined. Such important thermodynamic indices as Gibbs free energy

of micellization ( $\Delta G_{mic}$ ) and Gibbs free energy of adsorption ( $\Delta G_{ad}$ ) values were determined by the following equations:

$$\Delta G_{mic} = (2 - \alpha) \times R \times T \times \ln(CMC)$$

$$\Delta G_{ad} = (2 - \alpha) \times R \times T \times \ln(CMC) - 0.6023 \times \pi_{CMC} \times A_{CMC}$$

where  $A_{CMC}$  is surface area per surfactant molecule at the interface in terms of Å<sup>2</sup>.

Degree of dissociation –  $\alpha$  and degree of the counter-ion binding –  $\beta$  were computed by the formulas:

$$\alpha = S_2/S_1 \text{ and } \beta = 1 - \alpha$$

As is evident, the  $\Delta G_{ad}$  values are more negative than the  $\Delta G_{mic}$  values which indicates a preference of the adsorption of the surfactant molecules rather than their micelle formation.

The results of studies of antimicrobial properties of MDEA ester and its phosphate derivative are set in Table 2. These results show that MDEA ester is effective against *Pseudomonas aeruginosa* at each exposure time and each dilution. Against *Klebsiella pneumoniae*, an effectiveness is exhibited at all times of exposure in the case of 1:100 and 1:200 dilution. At dilution 1:400 and 1:800, the bacterium is suppressed after 40 min of exposure. Against *Staphylococcus*

*aureus*, a bactericide action is manifested at each degree of dilution after 40 min of exposure.

The phosphate of MDEA ester shows an effect against *Esherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* at all times of exposure at dilution 1:100 and 1:200. In the case of dilution 1:400 and 1:800, a bactericide action is displayed after 40 min. Against *Bacillus antracoides*, at dilutions 1:100, 1:200 and 1:400, a bactericide effect is observed at all exposure times but at dilution 1:800- after 10 min. In the case of *Klebsiella pneumoniae*, the following results are found. At dilution 1:100, an effect is manifested at all exposure times, at dilution 1:200- after 20 min, at dilution 1:400- after 40 min and, in the case of dilution 1:800- only after 60 min. The phosphate also exhibits moderate antifungal properties against *Candida albicans*. An effect is observed at all dilution degrees after 40 min.

Table 2.

**Results of study of antimicrobial properties of MDEA ester (1) and its phosphate (2)**

Test-culture	Exposure time (min)	Tested substances							
		1				2			
		1	2	3	4	1	2	3	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	-	-	-	-	±	±	+	+
	60	-	-	-	-	±	±	+	+
<i>Esherichia coli</i>	10	-	-	-	-	-	-	+	+
	20	-	-	-	-	-	-	+	+
	40	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	-	-	-	-	-	-	+	+
	20	-	-	-	-	-	-	+	+
	40	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Candida albicans</i>	10	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	+	+	+	+	-	-	-	-
	60	+	+	+	+	-	-	-	-

Biccillus antracoides	10	+	+	+	+	-	-	-	+
	10	+	+	+	+	-	-	-	+
	20	+	+	+	+	-	-	-	-
	40	+	+	+	+	-	-	-	-
	60	+	+	+	+	-	-	-	-
Klebsiella pn.	10	-	-	+	+	-	+	+	+
	20	-	-	+	+	-	-	+	+
	40	-	-	-	-	-	-	-	+
	60	-	-	-	-	-	-	-	-

Note: 1,2,3,4- 1: 100, 1: 200, 1: 400, 1: 800; "+" Indicates "growth"; "-" indicates "suppression", "±" indicates existence of colonies

## REFERENCES

- [1]. H.H.Humbatov, R.A.Dashdiyev, Z.H.Asadov et.al. Chemical Reagents and Petroleum Production, Baku:Elm, 2001,448 pp.
- [2]. Z.H. Asadov *Azerbaijan oil industry*. 2009, №2, p. 60-65.
- [3]. Z.H.Asadov, I.A. Zarbaliyeva, S.H. Zargarova. Propoxylation of Aliphatic Amines by Propylene Oxide, *Journal of Chemical Problems*, 2017,1. p.44-50.
- [4]. S.H.Zargarova, I.A.Zarbaliyeva, R.A.Rahimov, Z.H.Asadov. Synthesis and Study of Surface-Active Salts Based on Propoxy Derivatives of Dodecylamine and Monocarboxylic Aliphatic Acids. *Proceedings of International Scientific-Practical Conference on Petroleum and Gas Industry, Almeteyevsk (Russia)*, 2018, p.587-589.
- [5]. H.H.Humbatov, R.A.Dashdiyev. Application of Surfactants for Liquidation of Petroleum Spills. Baku: Elm, 1998, 210 pp. (in Russian)
- [6]. M.J.Rosen. *Surfactants and Interfacial Phenomena*, 3<sup>rd</sup> Edn.NewYork:JohnWiley and Sons, Inc. 2004,444 pp.
- [7]. Lange K.P. *Surface- active substances* . Sankt-Petersburg: Professiya, 2005. 239p.
- [8]. Asadov Z.H., Zarbaliyeva I.A. Synthesis and Study of Surface-Active Substances Based on Cotton-Seed Oil Triglycerides, Methyl-diethanolamine and Orthophosphoric Acid. *Polish Journal of Science* № 15, 2019, p. 11-15
- [9]. Zarbaliyeva I.A. Synthesis and study of new surface-active nitrogen-and phosphorus-containing derivatives of aliphatic C<sub>11</sub>-C<sub>18</sub> monocarboxylic acids. Thesis of diss. For the scientific degree Doctor of Chemical Sciences. Baku, Institute of Petrochemical Processes of NASA, 2018, p. 427
- [10]. Asadov Z.H., Tantawy A.H., Azizov A. H., Zarbaliyeva I.A., Rahimov R.A. Synthesis Of New Complexes-Surfactants Based on Fatty Acids and Study of The Effect of Length of Fatty Acid Chain on The Petroleum-Collecting and Surface-Active Properties // *Caspian Journal of Applied Sciences Research*, (Malaziya), 2013, V.2, No.3, p. 13-23.
- [11]. Asadov Z.H., Tantawy A.H., Azizov A. H., Zarbaliyeva I.A., Rahimov R.A. Synthesis of new complexes-surfactants based on fatty acids and Study of the effect of length of fatty acid chain on the petroleum-collecting and surface-active properties // *Caspian Journal of Applied Sciences Research*, 2013, V.2, No.3, p. 13-23.
- [12]. M.J.Rosen. *Surfactants and Interfacial Phenomena*, 3<sup>rd</sup> Edn.NewYork:JohnWiley and Sons, Inc. 2004,444 pp.



#11 (51), 2019 część 2  
**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Warszawa, Polska)  
**Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce.** W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

### **Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

### **Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

**Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood (University College London)**

#11 (51), 2019 part 2  
**East European Scientific Journal**  
(Warsaw, Poland)  
**The journal is registered and published in Poland.** The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

### **Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

### **The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

**Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Peter Clarkwood (University College London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)**  
**Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)**  
**Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)**  
**Kehan Schreiner(Hebrew University)**  
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**  
**Anthony Maverick(Bar-Ilan University)**  
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)**  
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)**  
**Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)**  
**Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**  
**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**1000 kopii.**

**Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001  
Warszawa, Polska

**E-mail:** [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com) ,

**<http://eesa-journal.com/>**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)**  
**Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)**  
**Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)**  
**Kehan Schreiner(Hebrew University)**  
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**  
**Anthony Maverick(Bar-Ilan University)**  
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)**  
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)**  
**Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)**  
**Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**  
**Editor in chief - Adam Barczuk**

**1000 copies.**

**Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»**

**East European Scientific Journal**

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,  
Poland

**E-mail:** [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com) ,

**<http://eesa-journal.com>**