



#11(63), 2020 часть 6  
Восточно Европейский научный журнал  
(Москва, Россия)  
Журнал зарегистрирован и издается в России  
В журнале публикуются статьи по всем  
научным направлениям.  
Журнал издается на русском, английском,  
польском и немецком языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого  
месяца.

Периодичность: 12 номеров в год.

Формат - A4, цветная печать

Все статьи рецензируются

Каждый автор получает одну бесплатную  
печатную копию журнала

Бесплатный доступ к электронной версии  
журнала.

Редакционная коллегия

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(63), 2020 part 6  
Eastern European Scientific Journal  
(Moscow, Russia)  
The journal is registered and published in Russia  
The journal publishes articles on all scientific areas.  
The journal is published in Russian, English,  
Polish and German.

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**

1000 экземпляров.  
Отпечатано в ООО «Логика+»  
125040, г. Москва, Россия  
проспект Ленинградский, дом 1,  
помещение 8Н, КОМ. 1  
«Восточно Европейский Научный Журнал»  
Электронная почта: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),  
<https://eesa-journal.com/>

**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 copies.  
Printed by Logika + LLC  
125040, Moscow, Russia  
Leningradsky prospect, building 1,  
8N, flat. 1  
"East European Scientific Journal"  
Email: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),  
<https://eesa-journal.com/>

# СОДЕРЖАНИЕ

## Биологические науки

<b>Лыков И., Шмелева П., Кузминова В.</b> УСТОЙЧИВЫЕ К АНТИБИОТИКАМ МИКРООРГАНИЗМЫ В АТМОСФЕРЕ ШКОЛЬНЫХ КЛАССОВ И ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЙ .....	4
<b>Сотников О.С.</b> РЕДУКЦИЯ ЖИВЫХ ВОЛОКОН НЕРВНЫХ СПЛЕТЕНИЙ. ....	8

## Медицинские науки

<b>Панасовский М.</b> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ОБСТРУКТИВНИХ АЗОСПЕРМІЙ .....	15
<b>Sid' E.V.</b> THE MARKERS OF EXTRACELLULAR MATRIX DEGRADATION AS PREDICTORS OF THE LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION AMONG PATIENTS AFTER PRIMARY MYOCARDIAL INFARCTION .....	20
<b>Buranchieva A.A., Dikshant Soni</b> EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 IN KOTA (RAJASTHAN, INDIA) .....	25

## Фармацевтические науки

<b>Тулегенова Г.А., Сагинбазарова А.Б., Бримжанова А.А.</b> "ЛЕКЦИЯ ВДВОЕМ-КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД В ПРЕПОДАВАНИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ" .....	29
---	----

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Lykov I.**

*Kaluga State University K.E. Tsiolkovsky,  
Russia*

**Shmeleva P., Kuzminova V.**

*Municipal budgetary educational institution  
additional education*

*"Children and Youth Center for Space Education  
"Galaktika" of the city of Kaluga, "BIOQUANTORIUM",  
Russia*

### ANTIBIOTIC RESISTANT MICROORGANISMS IN THE ATMOSPHERE OF SCHOOL CLASSES AND HOUSING

**Лыков И.**

*Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского,  
Россия*

**Шмелева П.,**

**Кузминова В.**

*Муниципальное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного образования*

*«Детско-юношеский центр космического образования  
«Галактика» города Калуги, «БИОКВАНТОРИУМ»,  
Россия*

### УСТОЙЧИВЫЕ К АНТИБИОТИКАМ МИКРООРГАНИЗМЫ В АТМОСФЕРЕ ШКОЛЬНЫХ КЛАССОВ И ЖИЛЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

**Abstract.** In this study, we examined the prevalence of microorganisms in the atmosphere of classrooms and living quarters. We found that the levels of microorganisms in the classroom air after class corresponded to high and very high levels of contamination. The concentration of microorganisms in living quarters was almost 1.5 - 2 times higher than the concentration in the open air. To reveal the antibiotic resistance profile, the microorganism isolates were exposed to 12 antibiotics. Antibiotic-resistant bacteria were found in the air at all sampling locations. The presence of antibiotic-resistant bacteria in the air can cause serious health hazards.

**Аннотация.** В этом исследовании мы изучили распространенность микроорганизмов в атмосфере школьных классов и жилых помещений. Мы обнаружили, что содержание микроорганизмов в воздухе школьных классов после занятий соответствовало высокому и очень высокому уровню контаминации. Концентрация микроорганизмов в жилых помещениях почти в 1,5 – 2 раза превышала концентрацию на открытом воздухе. Чтобы выявить профиль устойчивости к антибиотикам, изоляты микроорганизмов были подвергнуты воздействию 12 антибиотиков. Устойчивые к антибиотикам бактерии были обнаружены в воздухе во всех местах отбора проб. Присутствие в воздухе устойчивых к антибиотикам бактерий может вызвать серьезную опасность для здоровья людей.

*Keywords: air pollution, microorganisms, antibiotic resistance.*

*Ключевые слова: загрязнение воздуха, микроорганизмы, устойчивость к антибиотикам.*

#### Введение

Качество воздуха в помещениях является одним из основных факторов, влияющих на здоровье, благополучие и работоспособность человека. Воздух является жизненно важным элементом среды обитания. Ежедневно взрослый человек вдыхает около 15000 литров воздуха, а дети 1-3 лет – в три раза больше. Помимо различного рода химических загрязнений на качество воздуха в помещении в значительной степени влияет присутствие микроорганизмов в виде биологических аэрозолей. Биоаэрозоли довольно часто связаны с твердыми частицами (кожа, волосы, почва, пыль, слюна, слизь или капли воды), в состав которых входят вирусы, бактерии,

споры плесневых грибов, водоросли, пыльца растений, метаболиты, различные токсины и органические вещества. Биоаэрозоли играют важную роль в качестве воздуха в помещениях, поскольку они могут быть причиной ряда проблем со здоровьем, включая острую аллергию и инфекционные заболевания [1, 2].

Помимо человека источником микроорганизмов могут быть домашние животные, растения, сантехнические системы, системы отопления, вентиляции и кондиционирования. Микробиом воздуха в помещении может формироваться также микроорганизмами, которые активно заносятся из внешней среды, поэтому воздух в помещениях зачастую более загрязнен,

чем воздух снаружи [3, 4]. Плохое качество воздуха внутри помещений может провоцировать появление ринита, бронхита, фарингита, пневмонии, конъюнктивита и кератита.

Присутствующие в воздухе микроорганизмы могут быть не только потенциальной угрозой для здоровья, но и носителями генов устойчивости к антибиотикам. Этому способствует чрезмерное и неосмотрительное использование антибиотиков. Многие фрагменты генетического материала перемещаются в воздушной среде и могут быть поглощены различными бактериями. Это подчеркивает важность окружающей среды как резервуара генов устойчивости и вектора их распространения [5, 6].

Инфекции, вызванные резистентными организмами, появление патогенных и непатогенных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, представляет собой глобальную проблему, поскольку увеличивает заболеваемость, смертность и снижает эффективность лечения инфекционных заболеваний [7, 8]. Но, несмотря на возникающую

серьезную проблему для общественного здравоохранения, присутствие генов устойчивости к антибиотикам в городском воздухе не получило значительного внимания. Это определило актуальность настоящей работы

#### Методы исследований

Объектами исследования служили жилые помещения и учебные классы. Количественный учет микроорганизмов (колонии образующие единицы – КОЕ) в воздухе проводили седиментационным методом Коха. Для выделения бактерий и грибов использовали соответственно мясо-пептонный агар и среду Плоскирева. Открытые чашки экспонировали от 30 до 40 минут в зависимости от предполагаемого бактериального загрязнения воздуха. Для вычисления количества микроорганизмов в воздухе, выявленных седиментационным методом, использовали формулу В.Л. Омелянского [9].

Определение чувствительности бактерий к антибиотикам осуществляли диффузионным методом с использованием дисков с антибиотиками (табл. 1).

Таблица 1

#### Перечень использованных антибиотиков

№ п/п	Наименование	Концентрация	Обозначение
1	Офлоксацин	5 мкг	ОФ
2	Кларитромицин	15 мкг	КТМ
3	Бензилпенициллин	10 ед.	ПЕН
4	Ципрофлоксацин	5 мкг	ЦИП
5	Новобиоцин	5 мкг	НБ
6	Доксициклин	30 мкг	ДОК
7	Левифлоксацин	5 мкг	ЛФЦ
8	Фосфомицин	200 мкг	ФОС
9	Тобрамицин	10 мкг	ТОБ
10	Оптохин	6 мкг	ОП
11	Тетрациклин	30 мкг	ТЕТР
12	Ампициллин	10 мкг	АМП

После инкубации были измерены зоны ингибирования роста микроорганизмов. Для этого использовали трехступенчатую шкалу оценки устойчивости бактерий к антибиотикам по диаметру зон ингибирования роста: высокий <15,

средний от 16 до 25 мм, низкий > 25 мм. Качество воздуха по уровню микробиологического загрязнения оценивали по рекомендациям ВОЗ (табл. 2) [10].

Таблица 2

#### Ориентировочные уровни микробной контаминации воздуха по рекомендациям ВОЗ

Уровни контаминации	КОЕ/м <sup>3</sup>
Очень низкий	<50
Низкий	<100
Средний	<500
Высокий	<2000
Очень высокий	>2000

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием классических методов математической статистики и табличного процессора Microsoft Excel.

#### Результаты и обсуждение

Микробиологическая характеристика воздушной среды школьных классов показала, что до занятий количество микроорганизмов

соответствовало низкому и среднему уровню, рекомендованного ВОЗ. Наибольший уровень биологического загрязнения воздуха наблюдался в классе с количеством учащихся 30 человек (330 КОЕ/м<sup>3</sup>), а наименьший – в классах с количеством учащихся не более 15 человек (230 КОЕ/м<sup>3</sup>). Количественная и качественная оценка

бактериального загрязнения воздуха школьных классов до занятий представлена на рис. 1.

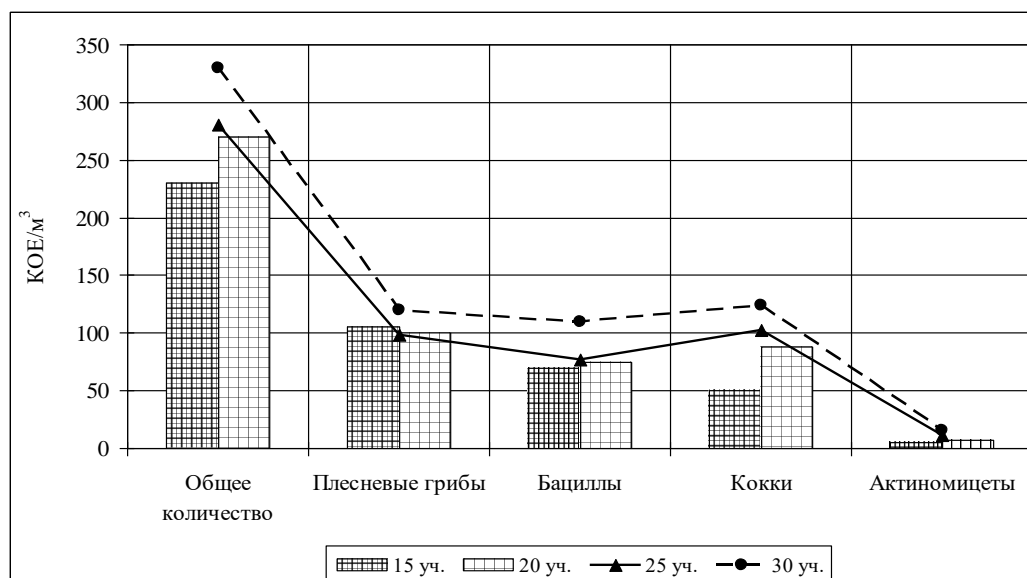


Рис. 1. Содержание микроорганизмов в воздухе учебных классов до занятий

После занятий микробный пейзаж воздуха в классах изменился в сторону увеличения общего количества микроорганизмов и отдельных их представителей. При этом содержание

микроорганизмов в воздухе школьных классов после занятий соответствовало высокому и очень высокому уровню контаминации (рис. 2).

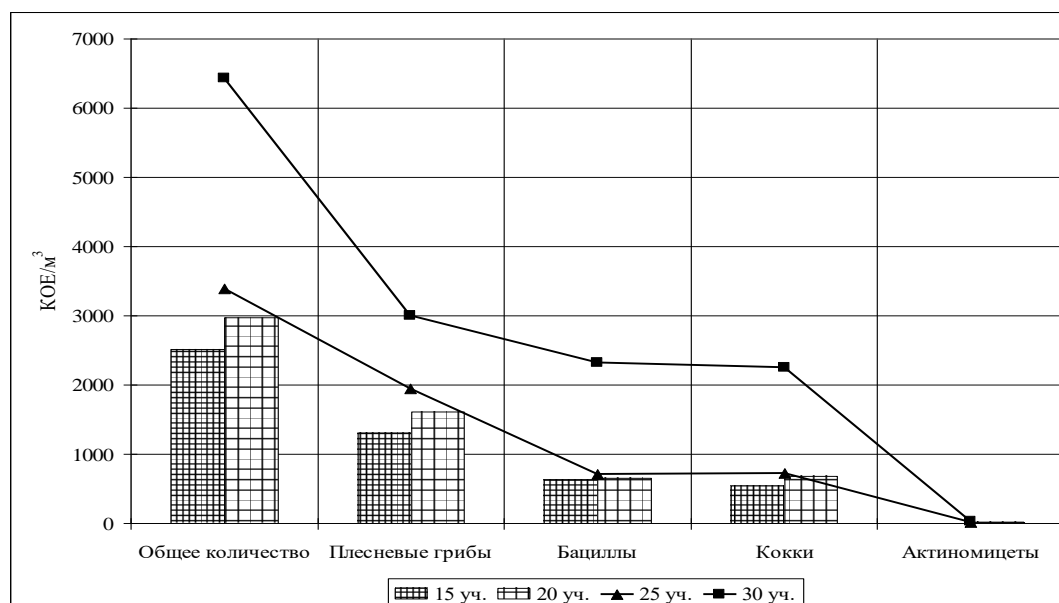


Рис. 2. Содержание микроорганизмов в воздухе учебных классов после занятий

Характерной особенностью микробиологического пейзажа является присутствие значительного количества кокковых микроорганизмов. Выделенные кокковые микроорганизмы отличались не только родовым, но и видовым разнообразием. Например, нами были выявлены *Staphylococcus roseus*, *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus flavus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus flavus*, *Sarcina cremoris*, микрококки и сарцины.

Результаты исследований воздуха в жилых помещениях показали разнообразие количественного и качественного состава микрофлоры в зависимости от назначения помещения. Например, концентрация бактерий в атмосфере кухонь составляла  $572 \pm 215$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Преобладающими были плесневые грибы и грамположительные бактерии, из которых чаще всего встречались бациллы и кокки. Среди плесневых грибов наиболее часто выделяли муковорую плесень и пенициллы, а среди кокков –

микрোকки, диплококки, стрептококки и стафилококки.

Общее количество микроорганизмов в атмосфере зала жилых квартир достигало  $683 \pm 97$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Среди них были идентифицированы *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.* и *Serratia spp.* Преобладающими видами среди плесневых грибов были *Alternaria alternata* и *Aspergillus spp.* Грамотрицательные и грамположительные бактерии составляли 56,9 и 43,1% соответственно.

Средние концентрации микроорганизмов на первых этажах зданий колебались от  $780 \pm 148$  КОЕ/м<sup>3</sup> до  $970 \pm 234$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Концентрация

микроорганизмов в жилых помещениях почти в 1,5 – 2 раза превышала концентрацию на открытом воздухе.

Все изолированные штаммы микроорганизмов в той или иной степени обладали мультирезистентностью.

Наибольшей резистентностью к антибиотикам отличались стафилококки (до 86,1%) и стрептококки (до 75,7). Остальные штаммы микроорганизмов в меньшей степени проявили устойчивость к антибиотикам (рис. 3). Ни один из изолятов не показал устойчивости к офлоксацину, тобрамицину и доксицилину.

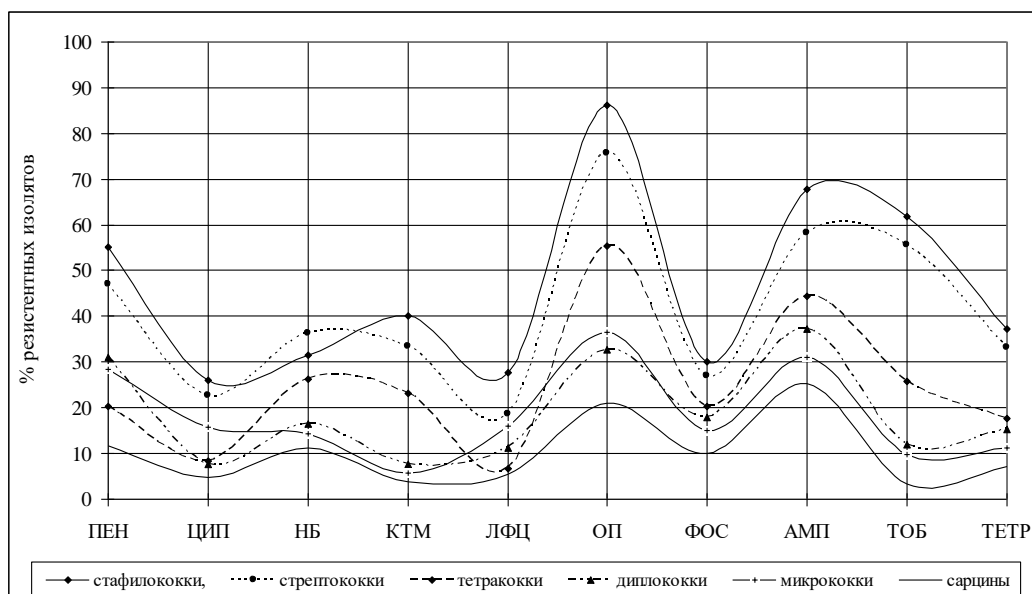


Рис. 3. Параметры устойчивости кокковых микроорганизмов к антибиотикам

### Выводы

1. Наибольший уровень биологического загрязнения воздуха наблюдался в классе с количеством учащихся 30 человек ( $330$  КОЕ/м<sup>3</sup>), а наименьший – в классах с количеством учащихся не более 15 человек ( $230$  КОЕ/м<sup>3</sup>). После занятий содержание микроорганизмов в воздухе школьных классов соответствовало высокому и очень высокому уровню контаминации (более  $6000$  КОЕ/м<sup>3</sup> в классе с количеством учащихся 30 человек).

2. Количество микрофлоры атмосфере кухонь составило  $572 \pm 215$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Преобладающими были плесневые грибы и грамположительные бактерии, из которых чаще всего встречались бациллы и кокки.

3. Общее количество микроорганизмов в атмосфере зала жилых квартир достигало  $683 \pm 97$  КОЕ/м<sup>3</sup>. Среди них были идентифицированы *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.* и *Serratia spp.*

4. Средние концентрации микроорганизмов на первых этажах зданий колебались от  $780 \pm 148$  КОЕ/м<sup>3</sup> до  $970 \pm 234$  КОЕ/м<sup>3</sup>.

5. Концентрация микроорганизмов в жилых помещениях почти в 1,5 – 2 раза превышала концентрацию на открытом воздухе.

6. Все изолированные штаммы микроорганизмов обладали мультирезистентностью. Наибольшей резистентностью к антибиотикам отличались стафилококки (до 86,1%) и стрептококки (до 75,7).

7. Присутствие и распространение в воздухе устойчивых к антибиотикам бактерий может представлять серьезную опасность для здоровья людей и может стать серьезной проблемой для общественного здравоохранения.

### Литература

- Mandal J., Brand H. Bioaerosols in indoor environmental review with special reference to residential and occupational locations // Open Environ. Biol. Monit. J. 2011. No. 4. P. 83–96.
- Hayleeyesus S.F., Ejeso A., Derseh F.A. Quantitative assessment of bio-aerosols contamination in indoor air of University dormitory rooms // Int. J. Health Sci. (Qassim). 2015. Vol. 9(3). P. 249-256.
- Adams RI, Miletto M, Taylor JW, Bruns TD (2013) Dispersal in microbes: fungi in indoor air are

dominated by outdoor air and show dispersal limitation at short distances. doi.org/10.1038/ismej.2013.28

4. Adams R.I., Bateman A.C., Bik H.M., Meadow J.F. Microbiota of the indoor environment: a meta-analysis // *Microbiome*. 2015. No. 3. P. 1–18. doi: 10.1186/s40168-014-0066-1.

5. Pérez M.Á.D., Benavides D.X.M., Hernández P.A.C. Contaminación microbiológica del aire al interior y el síndrome del edificio enfermo // *Biociencias*. 2015. Vol. 10.2. P. 37-50.

6. Solomon F.B., Wadilo F.W., Arota A.A., Abraham Y.L. Antibiotic resistant airborne bacteria and their multidrug resistance pattern at University teaching referral Hospital in South Ethiopia // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2017. Vol. 16, No. 29. P. 1-7. DOI 10.1186/s12941-017-0204-2

7. Kelley S.T., Gilbert J.A. Studying the microbiology of the indoor environment // *Genome Biol.* 2013. Vol. 14. P. 20-22. doi: 10.1186/gb-2013-14-2-202.

8. Kabir Sh., Mridha F., Islam S. Microbiological pollutants in air and antibiotic resistance profile of some bacterial isolates // *Jahangirnagar University J. Biol. Sci.* 2016. Vol. 5(1). P. 47. DOI: 10.3329/jujbs.v5i1.29742

9. Лыков И. Н. Лабораторный практикум по общей микробиологии. Калуга: Издатель Захаров С. И. («СерНа»), 2020. — 244 с.

10. European Collaborative Action (ECA) of the Commission of the European Communities Report No.12 Biological Particles in Indoor Environment; Commission of the European Communities: Luxembourg, 1994.

УДК 612.822+611-018.1

**Сотников О.С.**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,  
199034 г. Санкт-Петербург, Наб. Макарова, д. 6*

### РЕДУКЦИЯ ЖИВЫХ ВОЛОКОН НЕРВНЫХ СПЛЕТЕНИЙ.

**Аннотация.** В статье осуществлена попытка выявить в динамике и обобщить все естественные реальные и ложные феномены исчезновения нервных отростков. Известен единственный морфологический феномен обратимого «исчезновения» отростков нейронов в ЦНС при повторяющемся стрессе, гибернации и некоторых анестетиках. В прижизненных экспериментах выявлено, что нейроплазма способна благодаря мембранной адгезии к слиянию нервных волокон, что уменьшает их количество. Показано, как аксоплазма способна при регенерации или ампутации отростков, сокращаться одновременно ретроградно и антероградно, втягиваться внутрь тела нейрона, уменьшая число его отростков. Впервые изучен механизм быстрого и обратимого оптического «исчезновения» живых нервных отростков. Из трех описанных физиологических явлений, видимо, именно он объясняет феномен обратимого «исчезновения» апикальных дендритов гиппокампа при стрессе.

**Summary.** The article attempts to identify in dynamics and generalize all natural real and false phenomena of the disappearance of nerve processes. The only known morphological phenomenon of reversible "disappearance" of neuronal processes in the Central nervous system under repeated stress, hibernation, and certain anesthetics. In vivo experiments, it was found that neuroplasma is able to merge nerve fibers due to membrane adhesion, which reduces their number. It is shown how the axoplasm is able to regenerate or amputate processes, to contract simultaneously retrograde and anterograde, to stick into the body of the neuron, reducing the number of its processes. The mechanism of rapid and reversible optical "disappearance" of living nerve processes has been studied for the first time. Of the three described physiological phenomena, it seems that it explains the phenomenon of reversible "disappearance" of the apical dendrites of the hippocampus under stress.

**Ключевые слова:** адгезия нейритов, синцитиальное слияние нейритов, ретикулярные ячейки, ретракция нейритов, волокна-невидимки.

**Key words:** neurite adhesion, syncytial fusion of neurites, reticular cells, neurite retraction, invisible fibers.

#### Введение.

Последнее время в нейробиологической литературе широкое распространение получило описание явления – исчезновения апикальных нервных дендритных отростков при стрессе. Пирамидные нейроны гиппокампа, префронтальной коры и других отделов мозга обладают странным свойством. При гибернации авторы обычно отмечают быструю временную потерю и стремительное восстановление апикальных дендритных ветвей при отогревании ряда животных [1,16, 17]. Это удивительное явление неоднократно описано также у позвоночных при повторном стрессе [8,11,13,15] и

в культуре ткани [9]. При создании «мягкого стресса» с помощью введения кортикостерона отмечалось уменьшение длины апикальных дендритов префронтальной коры на 22-35 %. В группе тревожных крыс этот феномен также описали многие авторы [7,10]. Быстрая обратимость явления показана и при воздействии анестетика пропофола [3,14]. Необычное, значительное, обратимое укорочение дендритов и исчезновение дендритных шипиков при гибернации выявлено у *Земляных белок* [13], *Европейского хомячка* [12], *Сибирских сусликов* и других животных [16,18]. По данным этих авторов, восстановление апикальных дендритов при согревании животных происходит в



течение двух часов. Вопреки представлениям, основанным на световой микроскопии (методика Гольджи), «укорачиваются», «атрофируются» или «исчезают» далеко не все апикальные дендриты. Авторы показали, что большинство исходно синаптически контактирующих с моховидными волокнами шпиков гиппокампа при исчезновении апикальных дендритов остаются сохраненными, хотя они и не выявляются под световым микроскопом. Эти данные позволяют искать альтернативные объяснения эффекта исчезновения апикальных дендритов. Было решено проанализировать все физиологические эффекты кинетики возможной редукции поведения живых нервных структур в культуре живых нейронов.

#### Материалы и методы исследования.

Эксперименты проведены на 165 окологлоточных ганглиев моллюсков *Limnaea stagnalis*. Животных вылавливали в природных водоемах Ленинградской области. Ганглии были обработаны 0,4 % раствором проназы при температуре 20°C в течение 40-60 мин. Использована лиофилизированная проназа из *Streptomyces griseus* (Sigma). Со средней молекулярной массой – 20000. Раствор проназы готовили на основе изотонического раствора для моллюсков. Для того, чтобы убедиться в жизнеспособности нейронов, их помещали под микроскоп МССО-1У42 (ЛОМО) и с помощью золотого микроэлектрода в стеклянной изоляции с диаметром кончика около 20 мкм осуществляли экстраклеточное отведение спонтанной электрической активности отдельных клеток. Выявлено, что нейроны в ганглии, обработанном проназой, обладают спонтанной импульсной активностью. Они генерируют спайки с частотой  $1.5 \pm 0.3$  имп/с. Амплитуда спайков равна  $22 \pm 4$  мкВ, а длительность – 4 мс.

После очистки ганглиев от капсул проводили процедуру их многократного всасывания (пипетирования) в Г-образные стеклянные микропипетки с диаметром кончиков 0.8 и 0.6 мм. В результате пипетирования удавалось получить значительное количество изолированных нейронов, лишенных глии. Варьирование концентрацией проназы, временем инкубации и активностью пипетирования ганглия позволяет выделять либо только изолированные тела нейронов, либо нейроны с фрагментами их отростков. Нейроны моллюска можно высаживать на стекло без специальных подложек. Для культивирования нейронов использовали микрокамеры в форме колодцев. Среду непосредственно для культивирования готовили на

основе маточной однократной среды RPMI-1640 путем разведения ее специальным солевым раствором. Состав солевого раствора (ммоль): 75 NaCl, 5 KCl, 2.5 CaCl<sub>2</sub>, 2.5 MgCl<sub>2</sub>. pH приготовленной среды поднимали до 7.8 с помощью трис-HCl и для стерилизации фильтровали, пропуская ее через миллиметровые мембраны с диаметром пор 0.22 мкм с помощью Peristaltic miniflon pump type 304 (Poland). Нейроны культивировали в течение 5 суток. Световую микроскопию и компьютерную цитраферную видеосъемку осуществляли с помощью инвертированного фазово-контрастного микроскопа МБИ-13 (ЛОМО) с термостатической камерой и водно-тепловым фильтром. Цитраферная видеосъемка осуществлялась со скоростью шесть кадров в минуту. Кинопроекция позволяла наблюдать изменяющееся по направлению и скорости передвижение аксоплазмы одновременно в разные стороны [3]. Процессы продемонстрированы на серии последовательных снимков.

#### Результаты.

*Адгезия и слияние нейритов.* Прежде всего было показано, что живая аксоплазма нервных отростков не является жидкостью, а представляет собой сократимый гель. Она не течет, а способна при наличии клеточной мембраны удерживать в растворе Рингера цилиндрическую форму. При этом она ретрагирует одновременно в противоположные стороны. Ее направлением можно управлять меняя число и порядок расположения точек адгезии. Оказалось, что одиночные изолированные живые, активно регенерирующие тела нейронов и волокна обладают высокой степенью мембранной адгезии. Нередко у ветвей нервных волокон, расходящихся даже под углом 90°, удается обнаружить их постепенное, локальное или тотальное сближение и слияние (рис. 1).

В течение двух-трех часов нервные ветви, постепенно сближаясь, уменьшают угол их расхождения и несколько сокращают длину. Слияние отростков начинается от угла разветвления и заканчивается их терминалями. Вместо двух ветвей образуется одно волокно. При цитраферной видеосъемке это легко проследить в динамике. О том, что волокна постепенно сливаются, а не просто контактируют, свидетельствует образование их единой колбы ретракции и ее единое сокращение, а также закономерное истончение, а не утолщение, объединенной аксоплазмы (сравни рис. 1а – 1е).

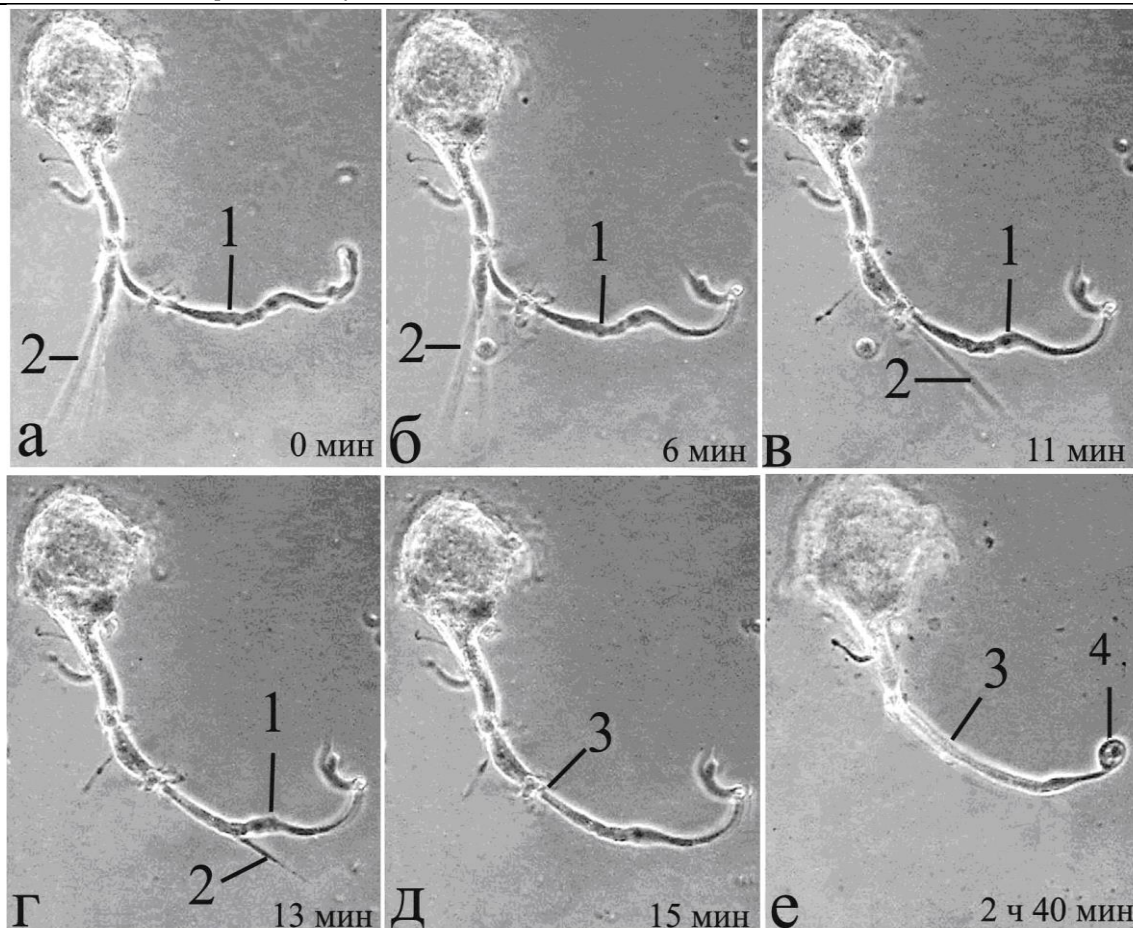


Рис. 1. Слияние «бок в бок» двух нервных отростков одного нейрита.

а-е – уменьшение угла между отростками, укорочение и объединение отростков; 1 – основной отросток; 2 – дополнительный отросток; 3 – синцитиальное слияние двух отростков; 4 – единая подвижная колба ретракции. Фазовый контраст. Цейтраферная видеосъемка. Об. 40 Ph, ок. 20.

В культуре ткани нередко можно наблюдать слияние не только двух, но и нескольких нервных отростков одновременно. На третий-четвертый день культивирования контактирующие нейроны формируют значительные сплетения. При этом

одновременно со сближением нейронов происходит и постепенное слияние некоторых нервных отростков (рис. 2). Цифрами 1, 2, 3 обозначены отдельные волокна у которых на кадрах (а-в) происходит их

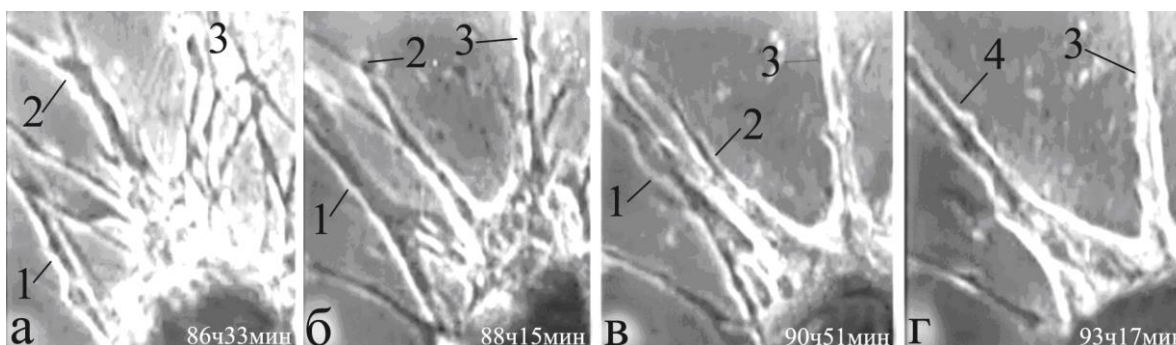


Рис. 2. Сближение и слияние «бок в бок» отростков разных нейронов.

а-г – стадии процесса; 1-3 – сближающиеся и сливающиеся отростки; 4 – единый слившийся отросток. Фазовый контраст. Цейтраферная видеосъемка. Об. 40 Ph, ок. 20.

цитоплазматическое сближение и слияние «бок в бок». Вначале сливаются отростки на волокне 3 (кадр в), а затем, через 2 часа, сливаются волокна на кадре (г). Таким образом, из нескольких отростков образуются два слившихся волокна. Несмотря на слияние отростков, диаметр

образовавшегося волокна 4 оказывается не толще одного из сливающихся отростков. То, что волокна сливаются, а не образуют пучок, доказывает частое появление на претерминалях таких волокон варикозностей, которые могут появляться, как известно, только на одиночных волокнах.

Таким образом, первый обнаруженный нами способ «исчезновения» волокон связан с адгезией мембран и их синцитиальным, цитоплазматическим слиянием. Важным следствием обнаруженного слияния живых нервных отростков является то, что это подтверждает ретикулярную теорию К. Гольджи о возможности синцитиальной связи и слияния нейритов.

**Ретракция нейритов.** Как показали наши эксперименты на живых нервных волокнах, второй

способ их «исчезновения» при регенерации сплетений состоит в явлении тотальной ретракции аксоплазмы, вплоть до ее втягивания в сому нейрона (рис. 3). Сокращаясь ретроградно, волокно со временем проникает в нейроплазму тела и смешивается с ней. Так исчезают многие отростки из ранее сформировавшихся сплетений, уменьшается степень арборизации структур сети (густота волоконного ретикулума).

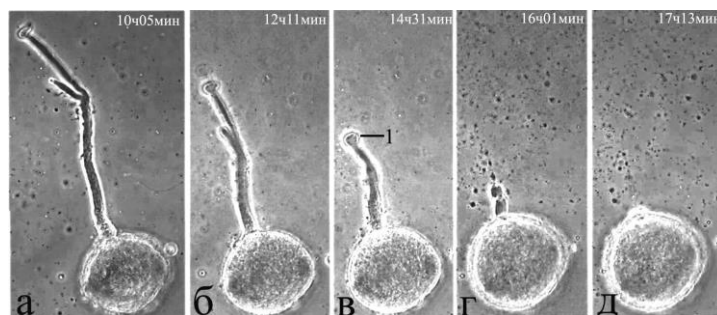


Рис. 3. Ретракция аксона в направлении к соме нейрона и его исчезновение при втягивании в тело клетки. а-д – стадии процесса; 1 – колба ретракции. Фазовый контраст. Цейтраферная видеосъемка. Об. 40 Ph, ок. 20.

Скорости сокращения вторичных ветвей аксонов существенно отличаются друг от друга. Сила ретракции волокон, видимо, может быть значительной, ибо позволяет отрывать одиночные нейроны от целых ганглиев и перемещать их на значительные расстояния (рис. 4). При отрыве тела от точки сцепления с соседним ганглием направление ретракции определяется оставшейся точкой крепления, то есть при этом перемещается

не терминаль волокна как на рис. 4, а тело нейрона. Однако нейроплазма волокон всё равно втягивается в сому клетки, а ее отросток реально исчезает. Таким образом, в культуре ткани удастся на живых аксонах продемонстрировать ещё два варианта реального исчезновения нервных волокон: их тотальную ретракцию и слияние с телом нейрона.

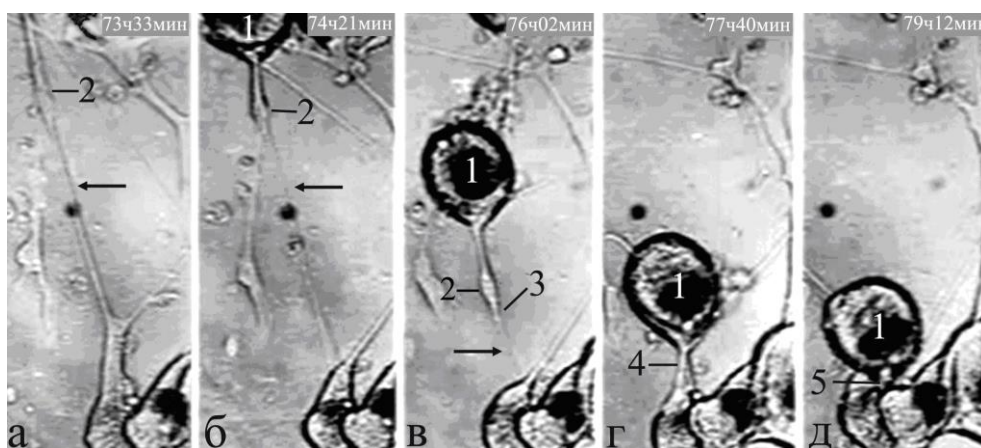


Рис. 4. Исчезновение отростка при его ретракции и движение тела нейрона в направлении к терминали после отрыва от точки адгезии в области сомы. а-д – динамика процесса; 1 – тело нейрона; 2 – утолщенная часть аксона; 3 – истончение аксоплазмы при ее ретракции; 4 – втягивание аксоплазмы в тело нейрона; 5 – исчезновение нервного волокна; стрелки – оптическое исчезновение истонченного волокна во время его изометрической ретракции. Фазовый контраст. Цейтраферная видеосъемка. Об. 40 Ph, ок. 20.

**Волокно-невидимка.** Нами обнаружена неизвестная ранее функция нервных волокон, названная нами изометрической ретракцией.

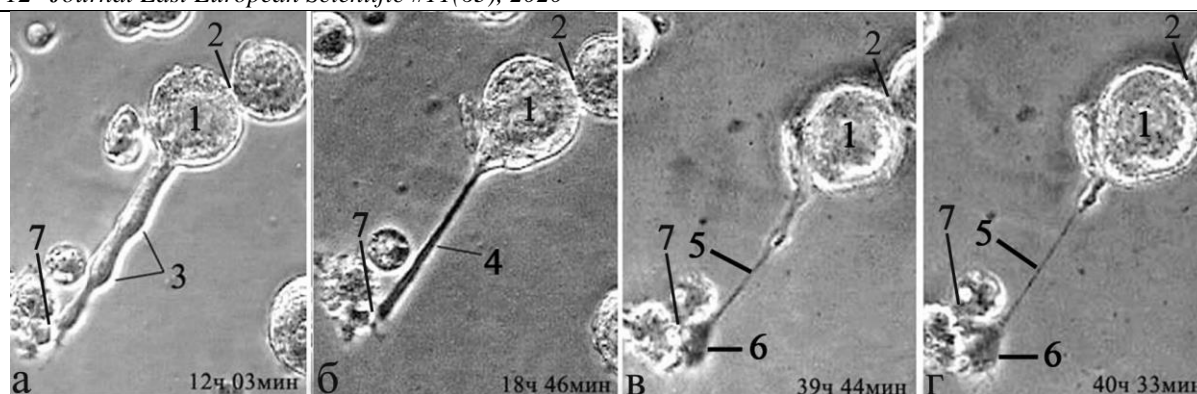


Рис. 5. Изометрическая ретракция нейрита при двух точках опоры с истончением волокна до пределов его видимости.

а–г – динамика процесса, передвижение объема аксоплазмы к концам препарата и истончение его центральной части; 1 – тело нейрона; 2 – зона адгезии тела нейрона; 3 – варикозные расширения исходно толстого волокна; 4 – выпрямление и истончение волокна при изометрической ретракции аксоплазмы в противоположные стороны; 5 – формирование «волокна-невидимки»; 6 – увеличение объема аксоплазмы колбы ретракции; 7 – точка адгезии в области окончания волокна.

Фазовый контраст. Цейтраферная видеосъемка. Об. 40 Ph, ок. 20.

Если в эксперименте зафиксировать оба конца перерезанного аксона, пытаясь остановить его ретракцию, то длина аксона действительно не изменится, однако, как мы впервые показали в эксперименте, движение его аксоплазмы не останавливается. Аксоплазма будет продолжать смещаться к точкам крепления на его концах в противоположные стороны, увеличивая объем его терминалей. Однако при этом масса аксоплазмы середины волокна и его диаметр будут резко уменьшаться. В реальной ткани воло́кна, как известно, всегда имеют минимум две точки крепления, поэтому их изометрическая ретракция, видимо, является обычной функцией отростков.

Как показано в эксперименте, волокно может истончаться (рис. 6) вплоть до субмикроскопических невидимых величин (по Аббе, менее 0,2мм).

Со временем диаметр волокна способен увеличиваться, что соответствует повторному накоплению смещающейся аксоплазмы и восстановлению оптической видимости отростка (рис. 6). Локальное скопление аксоплазмы (4) на рисунке 8а исчезает через три часа (рис. 8б) и сменяется истончением противоположной части этого аксона (стрелка), теряющей оптическую видимость.

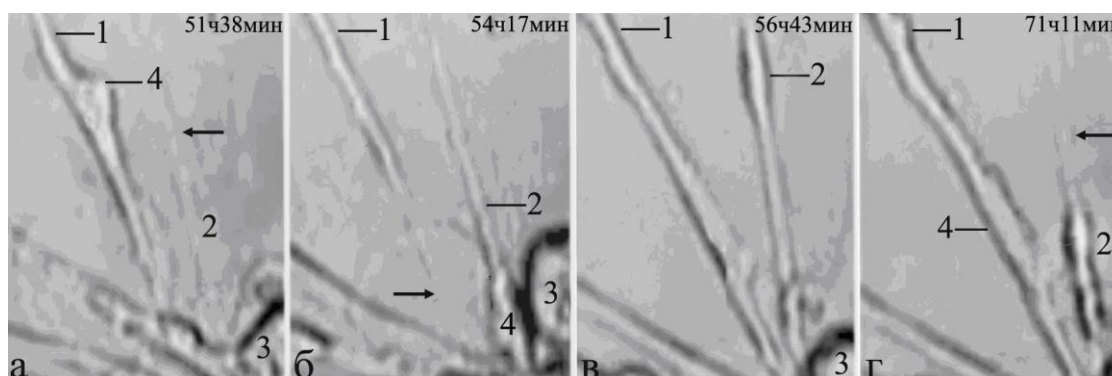


Рис. 8. Исчезновение видимости волокна в зависимости от удаления движущейся нейроплазмы.

а–г – динамика процесса; 1, 2 – два нервных волокна из разных нейронов ганглия; 3 – тело клетки; 4 – увеличение диаметра волокна при накоплении движущейся аксоплазмы; стрелки – области исчезновения видимости волокна при его истончении (волокна неподвижны, будучи адгезированы на ровном субстрате – стекле). Фазовый контраст. Цейтраферная видеосъемка. Об. 40 Ph, ок. 20.

Волокно на кадре (рис. 8в), имеющее некоторое локальное увеличение объема аксоплазмы (2) на периферии, через 15 часов перемещается, лишаясь этого объема, истончается и становится «волокном-невидимкой» (рис. 8г). Реальное движение («ток аксоплазмы») проявляется накоплением и потерей объёма, изменением диаметра и степенью видимости ее

контуров. Медленное перемещение аксоплазмы при видеорепродукции проявляется в ускоренном виде, как «токи аксоплазмы» в разных направлениях. Такой повторно «исчезающий» и «появляющийся» вновь отросток мы назвали волокном-невидимкой. Это явление характерно и для сплетений растущих отростков, как это было выявлено и на рис. 4, 5.

### Обсуждение.

Таким образом, при исследовании кинетики жизнедеятельности нервных структур удается отметить три морфо-физиологических структурных процесса, связанных с реальным и мнимым исчезновением нервных волокон. Это важно для понимания роли синцитиальных структур в организации нервной системы. Цитоплазматическое слияние является основой формирования локальных синцитиальных сплетений в зоне терминальных и околонейрональных, аксоплазматических анастомозов [4]. Кроме того, обязательным свойством построения развивающихся сплетений является ретракционная активность нервных отростков с их исчезновением при втягивании в цитоплазму сомы. И наконец, впервые проявляется роль невероятного истончения оптически исчезающих отростков при изометрической ретракции. Этот обратимый процесс должен, в принципе, изменять электрофизиологические свойства проводников и их сетей. Все это позволяет отметить некое правило в развитии нервной системы. Её рост и развитие закономерно сопровождаются исчезновением определенного числа нервных отростков и изменением степени арборизации. Все три типа описанных механизмов «исчезновения» волокна могут встречаться на одних и тех же участках в разное время и даже одновременно.

С целью предотвратить ретракцию отростков, возникающую при патологии, например при стрессе, нами решено использовать общие блокаторы подвижности ненервных клеток: колхицина, цитохалазина В и блеббистатина [2]. Мы предполагаем, что при экспериментальных исследованиях эти фармакологические агенты могут быть использованы для предотвращения «исчезновения» апикальных дендритов гиппокампа, что, возможно, окажет определенное лечебное воздействие при хронических стрессах.

### Заключение.

Таким образом, прижизненные исследования кинетики поведения отдельных живых нейронов и их сплетений в культуре ткани позволяют сделать заключение о том, что кажущиеся и реальные исчезновения нервных волокон, приводящие к уменьшению степени арборизации, связаны с такими свойствами нейронной мембраны, как ее изменяющаяся адгезия и одновременная двунаправленная ретракция аксоплазмы.

Работа выполнена при финансовой поддержке «Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014-2020 годы» (ГП-14, раздел 64)

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуляева Н.В. Влияние стрессорных факторов на функционирование гиппокампа взрослого организма: молекулярно-клеточные механизмы и дорсоventральный градиент //

Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2013. Т. 99. № 1. С. 3-16. [Gulyaeva NV. Vliyanie stressornykh faktorov na funkcionirovanie gippokampa vzroslogo organizma: molekulyarno-kletochnye mekhanizmy i dorsoventralnyj gradient. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2013; 99(1): 3-16. (In Russ).]

2. Сергеева С.С., Васягина Н.Ю., Сотников О.С., и др. Сократительная и электрическая активность нейрона при действии колхицина // Морфология. 2012. Т. 142. С. 25-29. [Sergeeva SS, Vasyagina NY, Sotnikov OS, et al. Sokratitel'naya i elektricheskaya aktivnost' nejrona pri dejstvii kolhicina. Morfologia. 2012; 142: 25-29. (In Russ).]

3. Сотников О.С. Тайны живой аксоплазмы. СПб: Наука; 2016. [Sotnikov OS. Tajny zhivoj aksoplazmy. SPb: Nauka; 2016. (In Russ).]

4. Сотников О.С. Объединённая нейронно-ретикулярная теория. СПб: Наука; 2019. [Sotnikov OS. Ob"edinyonnaya nejronno-retikulyarnaya teoriya. SPb: Nauka; 2019. (In Russ).]

5. Al-Jahdari WS, Saito S, Nakano T, et al. Propofol induces growth cone collapse and neurite retractions in chick explant culture. Canad. J. Anaesthesia. 2006; 53(11): 1078-1085.

6. Arendt T, Stieler J, Strykstra AM, et al. Reversible paired helical filament-like phosphorylation of tau is an adaptive process associated with neuronal plasticity in hibernating animals. J. Neurosci. 2003; 23(18): 6972-6881.

7. Brown SM., Henning S, Wellman CL. Mild, short-term stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. Cereb. Cortex. 2005; 15(11): 1714-1722.

8. Eiland L, Ramroop J, Hill MN, et al. Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. Psychoneuroendocrinology. 2012; 37(1): 39-47.

9. Fenoglio KA, Brunson KL, Baram TZ. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. Front. Neuroendocrinol. 2006; 27(2): 180-192.

10. Grutzendler J, Kasthuri N, Gan WB. Long-term dendritic spine stability in the adult cortex. Nature. 2002; 420(6917): 812-816.

11. Kilinc D, Gallo G, Barbee KA. Mechanical membrane injury induces axonal beading through localized activation of calpain. Exp. Neurol. 2009; 219: 553-561.

12. Magarinos AM, Li CJ, Gal Toth J, et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. Hippocampus. 2011; 21(3): 253-264.

13. Malkinson G, Spira ME. Clustering of excess growth resources within leading growth cones underlies the recurrent "deposition" of varicosities along developing neurites. Exp. Neurol. 2010; 225(1): 140-153.

14. Martínez-Tellez R, Gómez-Villalobos Mde J, Flores G, et al. Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced

by streptozotocin. *Brain Res.* 2005; 1048(1-2): 108-115.

15. Miller MM, Morrison JH, McEwen BS. Basal anxiety-like behavior predicts differences in dendritic morphology in the medial prefrontal cortex in two strains of rats. *Behav. Brain Res.* 2012; 229(1): 280-288.

16. Popov VI, Bocharova LS. Hibernation-induced structural changes in synaptic contacts between mossy fibres and hippocampal pyramidal neurons. *Neurosci.* 1992; 48(1): 53-62.

17. Popov VI, Bocharova LS, Bragin AG. Repeated changes of dendritic morphology in the hippocampus of ground squirrels in the course of hibernation. *Neurosci.* 1992; 48(1): 45-51.

18. von der Ohe CG, Darian-Smith C, Garner CC, Heller HC. Ubiquitous and temperature – dependent neural plasticity in hibernators. *J. Neurosci.* 2006. 26(41): 10590-10598.

#### **Данные об авторе**

Сотников Олег Семенович, профессор, заслуженный деятель науки.

Домашний адрес: 193312, Санкт-Петербург, ул. Коллонтай, д. 45, корп. 2, кв. 147.

тел. 8-921-343-62-51.

Институт физиологии им. И. П. Павлова, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6.

тел. (812 70) 72 537

## МЕДИЦИНСКІЕ НАУКИ

**Panasovskyi Mykola L.**

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

### MODERN VIEWS ON THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA

**Панасовський Микола**

*кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету імені А.Г. Подреза*

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛІКУВАННЯ ОБСТРУКТИВНИХ АЗОСПЕРМІЙ

**Annotation.** The article presents current research on obstructive azoospermia - a pathological condition accompanied by the absence of sperm and spermatogenesis cells in semen and / or in the analysis of urine collected after ejaculation due to bilateral obstruction of the seminal tract at different levels. Issues of etiology, pathogenesis, as well as the causes of obstruction of the vas deferens.

**Анотація.** The article presents current research on the treatment of obstructive azoospermia - a pathological condition accompanied by the absence of sperm and spermatogenesis cells in semen and / or in the analysis of urine collected after ejaculation due to bilateral obstruction of the seminal tract at different levels. The issues of surgical restoration of patency of the seminal tract depending on the level of obstruction are covered.

*Key words: obstructive azoospermia, male infertility, obstruction of the vas deferens, surgical treatment.*

*Ключові слова: обструктивна азооспермія, чоловіче безпліддя, непрохідність сім'яносних проток, хірургічне лікування.*

Чоловіки, що страждають на ОА та хочуть стати батьками мають дві основні можливості досягнення цієї мети, а саме:

- втручання, спрямовані на відновлення прохідності сім'яних шляхів:
  - вазоепідідимостомія (ВЕ);
  - вазовазостомія (ВВ);
  - трансуретральне висічення еякуляторної протоки;
- втручання, спрямовані на забір сперматозоїдів для подальшого використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ):
  - черезшкірна аспірація сперматозоїдів з тканини яєчка (testicular sperm aspiration – TESA);
  - екстракція сперматозоїдів з тканини яєчка (testicular sperm extraction – TESE);
  - тонкоголкова біопсія яєчка з аспірацією сперматозоїдів (testicular fine-needle aspiration – TEFNA);
  - мікрохірургічна аспірація сперматозоїдів з придатку яєчка (microsurgical epididymal sperm aspiration – MESA);
  - черезшкірна аспірація сперматозоїдів з придатку яєчка (percutaneous epididymal sperm aspiration – PESA).

Остання група втручань зазвичай виконується у поєднанні з інтрацитоплазматичною ін'єкцією одиничного сперматозоїду у яйцеклітину (intracytoplasmic sperm injection – ICSI) при ДРТ.

У випадку інтратестикулярної обструкції хірургічне відновлення прохідності сім'яних шляхів не можливе. Тому у таких випадках

проводиться черезшкірна аспірація сперматозоїдів з яєчка – TESE, або його мікрохірургічний варіант – мікро-TESE.

Обструкція на рівні придатку яєчка підлягає корекції за допомогою вазоепідідимостомії або мікрохірургічного її варіанту. Така реконструкція може бути як одно- так і двобічною операцією, кращі результати зазвичай при двосторонньому відновленню прохідності. Анатомічна реканалізація зазвичай займає 3-18 місяців. Одночасно з реконструктивним втручанням зазвичай виконується MESA з метою криоконсервації сперми на випадок невдачі реканалізації з подальшим застосуванням ДРТ.

Ураження проксимальної частини сім'яносної протоки зазвичай потребує вазовазостомії. У випадку виявлення інтраопераційно вторинної обструкції на рівні придатку яєчка з'являється необхідність накладення вазоепідідимостомії. Наявність протяжних дефектів в дистальній частині сім'яносних проток, що утворилась при герніопластиці у дитинстві, зазвичай не підлягає оперативній корекції, тому у таких випадках використовують аспірацію сперматозоїдів з проксимальної частини сім'яносної протоки або методи MESA, TESE та подальшої ICSI [1].

Обструкція еякуляторної протоки корегується в залежності від етіології. При великих постзапальних обструкціях виконується трансуретральна резекція вихідних відділів еякуляторних проток у зоні сім'яного бугорку. У

випадку обструкції через наявність медіанної інтрапростатичної кісти оперативне втручання складає її розтин та висічення [2].

Вибір втручання залежить від рівню обструкції, її тривалості, протяжності, а також від інтраопераційних знахідок. Так, при визначенні між вазовазостомією та вазоепідідіостомією керуються характером рідини з проксимального кінцю *vas deferens*. Судинна рідина макроскопічно може бути водянистою і рясною, або густою і кремоподібної консистенції. Інтраопераційна мікроскопія дозволяє ідентифікувати п'ять типів рідини за Сілбером [3]:

1 ступінь - переважно нормальні рухливі сперматозоїди;

2 ступінь - переважно нормальні нерухливі сперматозоїди;

3 ступінь - переважно головки сперматозоїдів;

4 клас - тільки головки сперматозоїдів;

5 клас - сперматозоїдів немає.

Вазовазостомію рекомендується проводити за наявності вазальної рідини 1–4 ступенів [4]. У випадку, коли у вазальній рідині не спостерігається сперматозоїдів, ймовірність повернення сперми в еякулят залежить від її консистенції – є найбільшою, коли рідина водяниста і рясна, і найнижча, коли вона густа і кремова [5]. Отже, для судинної рідини 5 ступеня слід проводити вазовазостомію, якщо рідина водяниста і рясна. Якщо рідина густа і кремова, при уважному огляді придатка при збільшенні можна виявити знебарвлену або ущільнену область в придатку, що означає розрив каналців через зворотний тиск або розмежування між зруйнованими та розширеними каналцями. Вазоепідідіостомія повинна виконуватися за обох цих обставин.

Вазовазостомія калиткової локалізації та вазоепідідіостомія зазвичай проводяться через вертикальні розрізи на 2–3 см у передньому відділі відповідної половини. Коли необхідна більша експозиція або мобілізація судин, наприклад, після високої вазектомії або втрати великого сегмента сім'явивідних протоків мошонки, розрізи мошонки можуть бути розширені в пахову область. Крім того, хірург може використовувати інфралоубковий розріз для кращої мобілізації сім'явивідної протоки для проведення анастомозу без напруження [6].

Пахова вазовазостомія може бути виконана за допомогою пахового доступу, якщо непрохідність судин є вогнищевою і легко ідентифікується в паховому каналі, як, наприклад, після ятрогенного пошкодження судини під час пахової операції. В якості альтернативи може знадобитися лапароскопічна допомога для ідентифікації та препарування черевного відділу *vas deferens* перед проведенням мікрохірургічного анастомозу.

До анастомозу слід підтвердити прохідність дистальної довжини сім'явивідної протоки, виконавши сольову вазограму, використовуючи периферичний венозний катетер з тупим наконечником 24-го калібру, введений безпосередньо в просвіт. Незалежно від місця

розташування анастомозу, для забезпечення анастомозу, що не розтягується, слід проводити адекватну мобілізацію судин без деваскуляризації [7].

Кожне з наведених оперативних втручань має ті чи інші варіанти виконання. У випадку вазовазо- або вазоепідідіостомії найкращі результати показує мікрохірургічна реконструкція, однак це одночасно і найбільш технічно складною операцією, що вимагає як високої кваліфікації лікаря, так значимого технічного оснащення.

Мікрохірургічні методи лікування обструктивної азооспермії вперше були введені Silber та Owen у 1977 році і на даний час вважаються золотим стандартом реконструктивних методик [8].

Більшість хірургів виконують вазовазостомію з використанням двошарового мікрохірургічного анастомозу, запропонованого Silber [9]. Спочатку накладають анастомоз слизової за допомогою шести-восьми перерваних швів 9-0 або 10-0 нейлону, включаючи невелику частину внутрішнього м'язового шару. Після проведення анастомозу слизової оболонки окремий м'язовий шар закривають також нейлоновими швами 9-0. Це забезпечує герметичне закриття та забезпечує адекватне наближення мускулатури. Цей останній момент також важливий, оскільки нормальна провідність перистальтики є важливою для просування сперми з придатка яєчка в еякулят під час статевого акту.

Однак потенційним недоліком двошарової вазовазостомії є те, що багато вузлів шва залишається безпосередньо поза просвітом, що теоретично може спричинити фіброз і призвести до стриктури. Крім того, з технічної точки зору, двошарова вазовазостомія є більш складною і трудомісткою. Тому деякі хірурги виступали за модифіковану одношарову вазовазостомію (MOLV), оскільки через просвіт проходить менше швів, і, що важливіше, це простіше у виконанні та економить час роботи [10]. Результати цієї методики були порівняно вигідні з двошаровою технікою з точки зору прохідності та рівня вагітності [11].

Перевагами одношарової техніки є її простота, відносна швидкість, з якою її можна виконувати, та вимога до меншої мікрохірургічної підготовки. Недоліком цієї техніки є те, що вона не враховує суперечливі розміри просвіту, що теоретично може призвести до зниження рівня прохідності. У справжньому одношаровому анастомозі використовують 4–6 перерваних 9-0 нейлонових швів через усі шари сім'явиносного каналу, щоб з'єднати два кінці. У модифікованому одному шарі між основними швами повної товщини накладається додатковий шар перерваних сером'язових швів [12].

Гольдштейн вперше описав техніку мікроточок у 1998 році. Ця методика дозволяє більш точно зібрати просвіти, що суттєво відрізняються за розмірами [13]. Використовуючи



техніку мікроточок, планування відокремлюється від накладання швів. Це картографування до накладання швів допомагає запобігти нерівномірному накладанню швів та ймовірним протіканням. Після того, як підготовлений сім'яносний проток, для визначення точок виходу голки використовується мікротип. Всього шість "мікроточок" розміщують на посічених кінцях протоку, приблизно на третині відстані між просвітом і зовнішньою адвентицією на м'язовій тканині. Перший шар слизової укладають за допомогою мікроточок та 10-0 монониткового шва. Другий шар наближає глибокий м'язовий шар за допомогою монониткового шва 9-0. Цей шар вимагає ретельності, щоб не включити шар слизової або ненавмисно закрити просвіт. Третій шар закриває адвентиціальний шар водонепроникним способом моноволокнистим швом 9-0. Всі накладені шви переривні. Нарешті, судинна оболонка повторно апроксимується за допомогою шести нейлонів 9-0 або 7-0 пролену, що зменшує напруження на анастомозі.

Мета-аналіз тридцяти одного дослідження з 6633 пацієнтами, яким виконували вазовазостомію, не виявив достовірної різниці у частотах відновлення прохідності та вагітності між двошаровою та одношаровою технікою вазовазостомії [14]. Середні показники прохідності після процедури та вагітності, зважені за розміром вибірки, становили 89,4% та 73,0% відповідно. Частота прохідності для модифікованої одношарової техніки була подібною до частоти проходження двошарової процедури з середнім довірчим інтервалом 1,04 (95% ДІ, 1,00-1,08).

Загалом, рівень відновлення прохідності при вазовазостомії коливається від 69,2% до 97,8% [15,16], а рівень вагітності від 36,8% до 92,5% [17,18].

Більшість експертів погодиться, що ВЕ є технічно найскладнішою операцією в репродуктивній мікрохірургії чоловіків. Уперше вазовазостомія згадується в 1902 році, шляхом створення свищового з'єднання між множинними висіченими каналцями придатку яєчка та відкритим просвітом сім'явидного протоку [19]. Lespinasse VD у 1918 р. був першим, хто зробив спробу точного анастомозу епідидимальних каналців до просвіту сім'яносного протоку [20]. Однак до впровадження мікрохірургічної техніки рівень успішності ВЕ варіювався, але, як правило, був низьким як щодо прохідності, так і для наступної вагітності. З введенням оптичного підсилення мікрохірургічний наскрізний каналцевий анастомоз був введений Silber в 1978, а анастомоз за типом бік в бік – Wagenknecht et al. [21] і популяризував Thomas [22]. Рівень прохідності ВЕ з використанням цих звичайних мікрохірургічних методів коливався від 50% до 85%. Потрібна надзвичайна точність та вишукані мікрохірургічні навички, щоб анастомозувати тонкий епідидимальний каналець діаметром 150–250 мкм до просвіту сім'яносного протоку.

Результати цих методик досить сильно залежать від досвіду хірургів. Застосування операційного мікроскопа є обов'язковим. Хірургічні лупи, які зазвичай мають межу збільшення в  $\times 6$ , недостатньо потужні, щоб забезпечити належну візуалізацію епідидимального каналця для точного розміщення мікрошвів.

Stefanovic описав техніку каналцевої інвагінації при ВЕ у щурів з використанням одного слизового шва [23], а Berger застосував цю техніку на людині, використовуючи три подвійні мікрошви, накладені на епідидимальний каналець у вигляді трикутника [24]. Після розкриття каналця три двоплічні шви накладаються навиворіт через слизову оболонку сім'яносного протоку, даючи шеститочковий якір для анастомозу і дозволяючи епідидимальному каналцю проникнути в просвіт vas deferens. Згодом Marmar модифікував цю техніку, використовуючи лише два мікрошви, розміщені перпендикулярно епідидимальному каналцю для анастомозу [25].

Одночасно рекомендується виконання MESA для подальшої криоконсервації сперматозоїдів та можливого застосування запліднення з використанням допоміжних репродуктивних технологій [26].

В даний час методика триангулярної каналцевої інвагінації є найбільш поширеною в світі. Так, Peter TK Chan et al. [27] виконували вазоепідидимостомію, приймаючи рішення на між ВЕ та ВВ за результатами інтраопераційної мікроскопії вазальної рідини з проксимального кінця сім'яносної протоки. ВЕ виконувалась у випадку, якщо сперматозоїдів або їх частинок не було знайдено. Локалізацію анастомозу вирішували шляхом пошуку самого дистального кінця придатку яєчка, в якому були знайдені сперматозоїди.

У власне хірургічній процедурі використовували метод мікроточок з використанням трьох двійних нейлонових швів для слизової оболонки. У випадках, коли епідидимальний кінець був занадто малим для трьох пар швів накладали два. Другий шар з використанням 8-10 вузлових нейлонових швів 9-0 накладався на м'язовий шар сім'яносної протоки та оболонку придатка.

Середній вік для чоловіків становив 39,8 років, а для партнерів-жінок - 31,8 роки. Причинами обструкції були: попередня вазектомія у 31%, інфекції у 22%, ятрогенні ураження у 19%, травми у 1,5% та ідіопатичні у 27%. Медіана тривалості обструкції становила 18,8 року. У 37% пацієнтів раніше були невдалі спроби реконструкції. Середнє спостереження (діапазон) становило 15,2 (1–36) місяців. Загальна швидкість прохідності ( $> 10000$  сперматозоїдів/мл) становила 84% (53/63). Прокхідність була досягнута у 60% (38/63) чоловіків через 1 місяць після операції. Середня найкраща кількість сперматозоїдів становила 12,8 (0,01–80)  $\times 10^6$ /мл із рухливістю 21 (0–30)%. Серед пацієнтів з періодом спостереження  $> 1$  рік природний рівень

батьківства становив 40%. Медіана часу для досягнення природної вагітності становила 14,3 (3–30) місяців. Вагітність була досягнута заплідненням *in vitro* або інтрацитоплазматичною ін'єкцією сперми у 31% випадків, у всіх із використанням свіжої еякульованої сперми.

У мета-аналізі 2298, котрим виконувалась ВЕ з приводу обструктивної азооспермії, показано, що загальний середній коефіцієнт прохідності становив 64,1% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 58,5%, 69,3%;  $I^2 = 83,0\%$ ), а загальна середня частота вагітності становила 31,1% (95% ДІ: 26,9% .35,7%;  $I^2 = 73,0\%$ ) [28]. Також автори порівнювали коефіцієнт прохідності двосторонньої мікрохірургічної вазоепідидимостомії та односторонньої мікрохірургічної вазоепідидимостомії, і виявили відносний ризик (ВР) 1,38% (95% ДІ: 1,21% –1,57%;  $P < 0,00001$ ). Порівняння місця мікрохірургічної вазоепідидимостомії показало, що область хвоста або тіла була сприятливою для рівня прохідності (RR = 1,17%; 95% ДІ: 1,01% –1,35%;  $P = 0,04$ ). Пацієнти з рухомою спермою в епідидимальній рідині мали показник RR 1,53% (95% ДІ: 1,11% – 2,13%;  $P = 0,01$ ) щодо рівня прохідності.

Хірургічне лікування обструкції еякуляторної протоки зазвичай потребує трансуретральної резекції еякуляторної протоки (Transurethral incision of the ejaculatory duct, TURED). Так, Jiang та ін. [29] виконували TURED з використанням уретероскопу Шторца та гольмієвого лазера. Пацієнт укладався в дорсальну літотомічну позицію, виконували епідуральну анестезію, після чого жорсткий уретероскоп Шторца (кінчик 8F) вводили в уретру. Після планового обстеження уретероскопом (керований 4F-сечовідним катетером) проводили через отвір сім'яного горбика і потрапляли у передміхурову залозу під безпосереднім зором. Оскільки отвори еякуляторної протоки у таких випадках закупорені або занадто малі, щоб їх можна було знайти, найкращий спосіб потрапляння в сім'яний пухирець – через розширений еякуляторний проток. Під прямим зором, катетер сечоводу 4F попередньо пронизав обидві сторони дна передміхурової залози, де знаходяться еякуляторні протоки, а вже за катетером слідував жорсткий уретероскоп. Спроби потрапити в еякуляторну протоку повинні залежати від досвіду та навичок оператора або керуватися трансректальною ультрасонографією. Доцільно використовувати УЗД як орієнтир для інтраопераційного наведення на розширений еякуляторний проток. Після потрапляння уретероскопа в еякуляторну протоку і сім'яний пухирець потрібно зібрати рідину (для дослідження сперми) через катетер сечоводу F4, а потім видаляли або змивали конкременти, желеподібні речовини або інфекційну рідину. Щоб збільшити ймовірність тримати еякуляторну протоку відкритою післяопераційно, використовувався гольмієвий лазер для надрізування та збільшення отвору, пронизаного

уретероскопом. Уретральний катетер залишали на 24 години, а потім видаляли. Автори повідомляють, що пацієнти почали еякулювати через 4 дні після операції, початкова гемоспермія спонтанно зникла протягом 7–10 днів. Результатом проведених втручань стало отримання прохідності у 91% випадків, вагітність природним шляхом настала у 36% пар. Виник лише один випадок гемоспермії > 2 тижні, і жодних інших ускладнень не спостерігалось. Рентгенографічне дослідження показало, що рефлюксу не спостерігалось під час випорожнення.

Лікування обструкції з приводу Мюллерової кістки також вимагає трансуретрального втручання. У дослідженні Міао, що включало 20 пацієнтів, виконувалась комбінована техніка з використанням трансуретральної резекції та семінальної везикулоскопії [30]. Для проведення операції авторами було обрано плазмовий резектоскоп F24 (Olympus Corporation, Токіо, Японія). Після ретельної оцінки стану сім'яних горбиків, зовнішнього сфінктера уретри та шийки сечового міхура стінку Мюллерової кістки ретельно резекували за допомогою тонкошарового електричного різання поблизу сім'яного горбика і спостерігали чіткий молочний або жовтувато-коричневий відтік рідини. Трансуретральну семінальну везикулоскопію проводили за допомогою жорсткого уретероскопа 7-F або 8-F (Olympus Corporation). Уретероскоп спочатку був введений в простатичну уретру для початкового спостереження за сім'яним горбиком, анатомічний орієнтир якого, як правило, знаходиться в безпосередній близькості від входу в сім'яний пухирець. На провіднику були виявлені з обох сторін отвори еякуляторних проток, через які уретероскопом проводили перфузійну ділятку фізіологічним розчином. Під час везикулоскопії виявлено, що сім'яні міхурці містили безліч відділів з численними складками в стінці та численними невеликими порожнинами з пучками, а також молочну сім'яну плазму, а в деяких випадках – криваву рідину або поліпи, що промивалась фізіологічним розчином з антибіотиками та видалялись лазером (VersaPulse® PowerSuite™ 80W; Lumenis, Inc., Сан-Хосе, Каліфорнія, США) та підлягали морфологічному дослідженню відповідно.

Прохідність була відновлена у всіх пацієнтів – наявність сперматозоїдів у спермі була виявлена у 9 пацієнтів через 3 місяці, ще у 7 пацієнтів через 9 місяців та решти 4 випадків через 12 місяців після операції. Крім того, подружжя 8 пацієнтів успішно зачали через 12–15 місяців після операції. Таким чином, відновлення прохідності сягло 100%, а досягнення вагітності природним шляхом – у 40% випадків.

Мета-аналіз 634 випадків лікування непрохідності еякуляторних проток за допомогою TURED показав, що незважаючи на те, що результати значно варіювали в ході досліджень, спостерігалось загальне збільшення всіх

параметрів сперми в післяопераційному періоді. Так, обсяг сперми ( $n = 23$  дослідження) покращився при медіані 83,0% пацієнтів (інтерквартильний діапазон [IQR]: 37,5). Рухливість та концентрація сперми ( $n = 10$  та  $n = 21$  дослідження) покращились при медіані 63,0% (IQR: 15,0) та 62,5% (IQR: 16,5) пацієнтів, відповідно. Природний рівень вагітності в ході досліджень становив медіану 25,0% (IQR: 15,7). Поліпшення обох результатів було більшим у пацієнтів із вродженою етіологією та частковим ЕДО. Відмінності в хірургічній техніці не впливали на результати [31].

### Література:

- Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994 Mar-Apr;26(2):119-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8042769>
- Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000 Jun;15(6):1364-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831570>
- Silber SJ. Pregnancy after vasovasostomy for vasectomy reversal: A study of factors affecting long-term return of fertility in 282 patients followed for 10 years. *Hum Reprod*. 1989;4:318–22.
- Sigman M. The relationship between intravasal sperm quality and patency rates after vasovasostomy. *J Urol*. 2004; 171: 307-309
- Belker AM, Thomas Jr AJ, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991; 145: 505-511
- Belker AM. Infrapubic incision for specific vasectomy reversal situations. *Urology*. 1988; 32: 413-415
- American Society for Reproductive Medicine. The management of obstructive azoospermia: a committee. opinion. *ASRM Pages*. 2019;111(5):873-880. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.013>
- Owen E.R. Microsurgical vasovasostomy: a reliable vasectomy reversal. *Aust N Z J Surg*. 1977; 47: 305-309
- Silber S.J. Perfect anatomical reconstruction of vas deferens with a new microscopic surgical technique. *Fertil Steril*. 1977; 28: 72-77
- Schmidt SS. Vasovasostomy. *Urol Clin North Am*. 1978; 5: 585-592
- Fischer MA, Grantmyre JE. Comparison of modified one- and two-layer microsurgical vasovasostomy. *BJU Int*. 2000; 85: 1085-1088
- Sharlip I. Microsurgical vasovasostomy: modified one-layer technique. In: Goldstein M, editor. *Surgery of Male Infertility Philadelphia, PA; W.B. Saunders Company; 1995* p67–76.
- Goldstein M, Li PS, Matthews GJ. Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. *J Urol*. 1998;159:188–90.
- Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, Hsiao W. Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. *Urology*. 2015; 85: 819-825
- Ratana-Olarn K, Gojaseni P, Muangman V, Visethsin V, Ariyaprakai W, et al. Vasectomy reversal: experience in Ramathibodi Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 1982;65:240–5.
- Patel SR, Sigman M. Comparison of outcomes of vasovasostomy performed in the convoluted and straight vas deferens. *J Urol*. 2008;179:256–9.
- Chiang HS. Clinical study of vasectomy reversal: results of 60 single-surgeon cases in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 1996;95:866–9.
- Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl*. 2004;25:845–59.
- Martin E, Carnett JB, Levi JV, Pennington ME. The surgical treatment of sterility due to obstruction at the epididymis; together with a study of the morphology of human spermatozoa. *Univ Pa Med Bull*. 1902;15:2-15.
- Lespinasse VD. Obstructive sterility in the male treatment by direct vaso-epididymostomy. *JAMA*. 1918;70:448–50.
- Wagenknecht LV, Klosterhalfen H, Schirren C. Microsurgery in andrologic urology. I. Refertilization. *J Microsurg*. 1980;1:370–6.
- Thomas AJ., Jr Vasoepididymostomy. *Urol Clin North Am*. 1987;14:527–38.
- Stefanovic KB, Clark SA, Buncke HJ. Microsurgical epididymovasostomy by tubule intussusception: a new technique in rat model. *Fertil Steril*. 1991;55:189–93.
- Berger RE. Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol*. 1998;159:1951–3.
- Marmar JL. Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. *J Urol*. 2000;163:483–6.
- Goldstein M. Surgical management of male infertility and other scrotal disorders. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ eds, *Campbell's Urology, 8th edn, Vol. II. Chapt 44. Philadelphia: WB Saunders, 2002: 1532–87*
- Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int*. 2005;96(4):598–601. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05691.x
- Yoon YE, Lee HH, Park SY, et al. The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2018 Aug 14]. *Asian J Androl*. 2018;21(1):67-73. doi:10.4103/aja.aja\_59\_18
- Jiang HT, Yuan Q, Liu Y, et al. Multiple advanced surgical techniques to treat acquired seminal duct obstruction. *Asian J Androl*. 2014;16(6):912-916. doi:10.4103/1008-682X.139256
- Miao C, Liu S, Zhao K, et al. Treatment of Mullerian duct cyst by combination of transurethral

resection and seminal vesiculoscopy: An initial experience. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):2194-2198. doi:10.3892/etm.2019.7199

31. Mekhaimar A, Goble M, Brunckhorst O, et al. A systematic review of transurethral resection of

ejaculatory ducts for the management of ejaculatory duct obstruction. *Turk J Urol.* 2020;46(5):335-347. doi:10.5152/tud.2020.20228

UDC: 616.127-005.8:616.124.2-008.1:577.1

*Sid' E.V.*

*PhD, associate professor at the Chair of emergency medical service, State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine  
ORCID: 0000-0001-9198-9640*

## THE MARKERS OF EXTRACELLULAR MATRIX DEGRADATION AS PREDICTORS OF THE LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION AMONG PATIENTS AFTER PRIMARY MYOCARDIAL INFARCTION

*Сидь Е.В.*

*Кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
медицины неотложных состояний,  
Государственное заведение  
«Запорожская медицинская академия последипломного  
образования министерства здравоохранения Украины»,  
Запорожье, Украина*

## МАРКЕРЫ ДЕГРАДАЦИИ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА КАК ПРЕДИКТОРЫ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

**Abstract. The aim of the study.** To determine the value of markers of extracellular matrix degradation as predictors of left ventricular systolic dysfunction among patients after primary myocardial infarction.

**Materials and methods.** The results of the study are based on data obtained from a comprehensive survey of 162 patients with acute myocardial infarction with stable ST segment elevation. The sample of patients was carried out in the period from 2015 to January 2018 on the basis of the the MI "Regional medical center of cardiovascular diseases" of the Zaporizhzhia regional Council. All persons were comparable in age, social status, and gender (the ratio of men to women was 4:1).

**Obtained results.** Significantly, the level of 5816.3 [5487.7 ; 6538.6] PG/ml of MPP-9 was higher in the LV EF group <45 % compared to 5129.6 [3984.6 ; 5975.8] PG/ml in the LV EF group >45 %, (p < 0.05). The level of TIMP-2 among patients with LV EF <45 % was 524.8 [484.6 ; 648.7] PG/ml and was considerably higher compared to 459.7 [368.3 ; 549.2] PG/ml in the LV EF group >45 %, (p < 0.05). The largest area under the ROC curve (AUC = 0.694, 95% CI 0.617-0.764) among the analyzed markers of extracellular matrix degradation was TIMP-2. At the cut-off point >483.7 PG/ml, the sensitivity was 76.47 % and the specificity was 62.07 % for LV systolic dysfunction among patients with STEMI.

The calculated relative risk for MPP-9 >5247.9 PG/ml for the development of left ventricular systolic dysfunction was 7,139, 95% CI 1,686-30,218. For the level of TIM-2 >483.7 PG/ml, the relative risk was 4,271, 95% CI 1,455-12,536 for the development of left ventricular systolic dysfunction.

**Conclusions.** Patients having STEMI with LV EF <45 % had essentially higher levels of MPP-9 and TIMP-2. At the level of MPP-9 >5247.9 PG/ml, the relative risk of developing left ventricular systolic dysfunction among patients with STEMI increases by 7,139 times.

**Аннотация. Цель исследования.** Определить ценность маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса как предикторов возникновения систолической дисфункции левого желудочка у больных после первичного инфаркта миокарда.

**Материалы и методы.** Результаты исследования базируются на данных комплексного обследования 162 больных с острым инфарктом миокарда со стабильным подъемом сегмента ST. Выборка пациентов проводилась в период с 2015 по январь 2018 гг. на базе КУ «Областной медицинский центр сердечно-сосудистых заболеваний» Запорожского областного совета. Все обследованные были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и полу (соотношение мужчин к женщинам составляло 4:1).

**Полученные результаты.** Достоверно уровень 5816,3 [5487,7 ; 6538,6] пг/мл МПП-9 был больше в группе ФВ ЛЖ <45 % против 5129,6 [3984,6 ; 5975,8] пг/мл в группе ФВ ЛЖ >45 %, (p < 0,05). Уровень ТИМП-2 у пациентов с ФВ ЛЖ <45 % составил 524,8 [484,6 ; 648,7] пг/мл и был достоверно выше по сравнению с 459,7 [368,3 ; 549,2] пг/мл в группе ФВ ЛЖ >45 %, (p < 0,05). Наибольшую площадь под

кривой ROC (AUC = 0,694, 95%ДИ 0,617-0,764) среди анализируемых маркеров деградации экстрацеллюлярного матрикса имел ТИМП-2. В точке отсечения >483,7 пг/мл чувствительность составила 76,47 %, а специфичность 62,07 % относительно систолической дисфункции ЛЖ у пациентов со STEMI.

Рассчитанный относительный риск для МПП-9 >5247,9 пг/мл в отношении развития систолической дисфункции левого желудочка составил 7,139, 95%ДИ 1,686-30,218. При уровне ТИМП-2 >483,7 пг/мл относительный риск составил 4,271, 95% ДИ 1,455-12,536 в отношении развития систолической дисфункции левого желудочка.

**Выводы.** Пациенты после первичного инфаркта миокарда с ФВ ЛЖ <45 % имели существенно более высокие уровни МПП-9 и ТИМП-2. При уровне МПП-9 >5247,9 пг/мл увеличивается относительный риск в 7,139 раза развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов после первичного инфаркта миокарда.

*Keywords: acute myocardial infarction, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, left ventricular systolic dysfunction*

*Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, матриксная металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-2, систолическая дисфункция левого желудочка*

**Relevance.** Despite the great achievements of modern cardiology in the diagnosis and treatment of coronary heart disease (CHD), the development of evidence-based recommendations for the management of patients with this disease, it is still associated with a high incidence of life-threatening complications. Patients with CHD who develop acute myocardial infarction (AMI) have a high risk of acute heart failure and fatal cardiac arrhythmias, which can lead to the death of patients [1, 2].

Modern international consensuses, developed by experts of the European society of cardiology, contain recommendations for laboratory research in the management of patients with acute myocardial infarction with stable ST segment elevation (STEMI). The main method of STEMI treatment is the restoration of blood flow patency in the occluded infarct-dependent artery. This can be achieved by pharmacological method. There is used thrombolytic therapy or mechanically which involve primary percutaneous coronary intervention (PPCI), or a combination of these methods of pharmaco-invasive reperfusion strategy. The use of a particular method of reperfusion is determined by the time elapsed from the beginning of manifestations of AMI and the clinical situation. Primary percutaneous coronary intervention, in accordance with the recommendations, is the preferred treatment strategy for the first 120 minutes after the onset of clinical AMI manifestations [3].

Reperfusion is not always possible in real clinical practice. This is primarily due to the inevitable technical difficulties, and secondly, the late seek of patients for medical care. According to the registers, the percentage of reperfusion therapy ranges from 77 % to 95 % [4, 5].

Even with successful reperfusion, the problem of developing unfavorable post-infarction remodeling of the left ventricle does not lose its relevance. The trigger of post-infarction remodeling processes is the death of cardiomyocytes, which leads to conditions that contribute to changes in the myocardium in the areas bordering the lesion. A decrease in the left ventricular ejection fraction may be a consequence of reduced contractile function of the heart due to extensive myocardial damage or a consequence of left ventricular dilation caused by the spread of the infarction zone and

stretching of the scar area of the myocardium. The left ventricular function is an important predictor of AMI outcome. So in the study of J.E. Moller et al. determination of the left ventricular ejection fraction on the first day of hospitalization for AMI has been shown to be a powerful predictor of overall mortality during the follow-up period. Assessing the risk of developing systolic dysfunction is an important task of practical cardiology, which determined the purpose of this study [6, 7].

Predicting an unfavorable course of AMI remains a serious and unresolved problem, prompting scientists to search for new biochemical markers. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue metalloproteinase-2 (TIMP-2) may be one of these current markers, which is currently available but not sufficiently studied for use in general routine clinical practice. A number of studies have shown that MMP-9 levels are significantly higher not only among patients with stable CHD compared to healthy individuals, but also as an independent predictor of left ventricular systolic dysfunction in STEMI [8].

**The aim of the study.** To determine the value of markers of extracellular matrix degradation as predictors of left ventricular systolic dysfunction among patients after primary myocardial infarction.

**Materials and methods.** The results of the study are based on data obtained from a comprehensive survey of 162 patients with acute myocardial infarction with stable ST segment elevation. The sample of patients was carried out in the period from 2015 to January 2018 on the basis of the the MI "Regional medical center of cardiovascular diseases" of the Zaporizhzhia regional Council. All persons were comparable in age, social status, and gender (the ratio of men to women was 4 to 1).

*Criteria for inclusion in the study:* male and female patients from 46 to 75 years of age; for women postmenopausal period is more than 1 year; presence of STEMI in the first 12 hours from the onset of the disease; informed consent of the patient to participate in the study.

*Criteria for exclusion from the study:* atrioventricular block of II-III degree; permanent form of atrial fibrillation; detection of congenital and acquired hemodynamically significant heart defects; III

stage of chronic heart failure; detected left ventricular aneurysm; decompensated concomitant pathology; acute inflammatory diseases or exacerbation of chronic ones; history of coronary artery bypass grafting; oncological diseases.

All patients underwent a comprehensive clinical, instrumental and laboratory examination. AMI diagnosis verification was performed based on the ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction (2012), taking into account the recommendations of the ESC Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [9, 10]. The division of patients into groups was carried out after establishing the compliance of patients with the criteria for inclusion / exclusion from the study depending on the left ventricular ejection fraction:

- the first group included 145 patients with STEMI and left ventricular ejection fraction >45 % (median age 59.0 [52.0 ; 64.0] years);

- the second group consists of 17 patients with STEMI and left ventricular ejection fraction <45 % (median age 61.0 [55.0 ; 63.0] years).

All the patients had been collected blood samples for determination of the level of creatinine phosphokinase-myocardial band isoform (CPK-MB) and troponin I (TnI) at the first contact. The average time of hospitalization from the beginning of clinical manifestations among patients with AMI was (246.6 ± 13.1) minutes.

**Echocardiography.** Echocardiographic study was carried out on the Vivid 3 Expert device (General Electric, USA) in - and B-modes using a sensor 3S with a frequency of 1.5-3.6 MHz by conventional techniques EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging), ASE (the American Society of Echocardiography). Determined parameters the left ventricular (LV) systolic function: end-systolic and end-diastolic LV volumes (LVVd, LVVs), calculated the left ventricle ejection fraction (LVEF) using Simpson's method. To determination of intracardiac hemodynamic parameters was performed during screening and on 12-14 days [11].

**Immunoenzyme analysis.** Blood sampling was carried out from the ulnar vein into 50 mg EDTA tubes, it was centrifuged at 3000 RPM for 15 minutes. The obtained plasma was separated, and then were immediately frozen and stored at a temperature not less than -24 °C degrees until the time of the study. The level of MMP-9 and TIMP-2 in blood plasma was determined by immunoassay method using standard kits Human MMP-9 (TIMP-2) ELISA kit (RayBiotech, USA) according to the methodology described in the test system instructions. The analysis was carried out using

the immunoassay enzyme "SUNRISE TS" (Austria). The minimum detection level of MMP-9 was 10 PG/ml and TIMP-2 was 2 PG/ml.

**Treatment of patients.** Patients were treated in conformity with the recommendations of ESC (2012, 2017), according to the order No. 455 of the Ukraine's Ministry of health dated 02.07.2014. All patients with STEMI was the following therapy: combination of thrombolytic therapy and stenting were among 36 (22,2 %) patients, systemic thrombolytic therapy was performed among 41 (25,3 %) patients, stenting was among 71 (43,8 %) patients and conservative treatment was among 14 (8,7 %) patients. The follow-up treatment was carried out with the anticoagulants, antiaggregants, selective β-blocker, inhibitors of angiotensin converting enzyme, lipid-lowering drugs and nitrates.

**Statistical processing of the obtained results.** Statistical processing of the received data was performed on a personal electronic computer using the PSPF application software package (version 1.0.1, GNU Project, 1998-2017, GNU GPL license) and Apache OpenOffice (version 4.1, GNU GPL license). The obtained data are presented as the median and interquartile range of Me [Q<sub>25</sub> ; Q<sub>75</sub>]. When testing statistical hypotheses, the null hypothesis was rejected at a level of statistical significance (p) below 0.05.

The processing of quantitative data was carried out by nonparametric or parametric methods depending on the distribution of the sample. The student's criterion (t-criterion) was used for parametric distribution: odd - for comparing independent samples. Nonparametric methods were used for distribution other than normal if two independent samples were compared, the Mann-Whitney method (U-criterion) was used.

For dichotomous division of variables, ROC analysis (Receiver Operating Characteristic curve analysis) was used. We calculated the area under the ROC curve (AUC - Area under the ROC curve), the model was considered reliable when the AUC value is more than 0.5. The cut-off point was found using the J-Youden index. The relative risk (RR, Relative Risk and its 95% Confidence Interval) was calculated using table 2x2 as the ratio of the frequency of cases among patients exposed to the studied factor to the frequency of cases among subjects who were not affected by this factor. The 95 % CI RR value that did not intersect 1 was considered reliable.

**Obtained results and discussion.** The markers of extracellular matrix degradation among patients with STEMI were analyzed depending on LV EF. The obtained results are presented in table 1.

Table 1.

**The markers of extracellular matrix degradation among patients with STEMI depending on LV EF (Me [Q<sub>25</sub> ; Q<sub>75</sub>], n = 162)**

Variable	LVEF >45 % (n = 145)	LVEF <45 % (n = 17)	P-value
MPP-9, PG/ml	5129,6 [3984,6 ; 5975,8]	5816,3 [5487,7 ; 6538,6]	p = 0,009
TIMP-2, PG/ml	459,7 [368,3 ; 549,2]	524,8 [484,6 ; 648,7]	p = 0,004
MPP-9/TIMP-2	10,3 [8,6 ; 12,1]	10,5 [9,4 ; 12,2]	p = 0,64

Significantly, the level of 5816.3 [5487.7 ; 6538.6] PG/ml of MPP-9 was higher in the group LV EF <45 % compared to 5129.6 [3984.6 ; 5975.8] PG/ml in the group LV EF >45 %, (p < 0.05). The level of TIMP-2 among patients with LV EF <45 % was 524.8 [484.6 ; 648.7] PG/ml and was considerably higher compared to 459.7 [368.3 ; 549.2] PG/ml in the group LV EF >45

%, (p < 0.05). There was no difference in the values of the MPP-9/TIMP-2 ratio between the groups of patients with LV EF >45% and LV EF <45% (p > 0.05).

Then, using two data sets: the first group of patients with LV EF >45 % (n = 145) and the second group with LV EF <45 % (n = 17), ROC analysis was performed. The results are presented in table 2.

Table 2.

**The cut off of the markers of extracellular matrix degradation for left ventricular systolic dysfunction among patients with STEMI**

Variable	Cut-off	AUC	95 % CI AUC	Se, %	Sp, %
MPP-9, PG/ml	>5247,9	0,692	0,615 - 0,763	88,24 %	53,79 %
TIMP-2, PG/ml	>483,7	0,694	0,617 - 0,764	76,47 %	62,07 %
MPP-9/TIMP-2	>7,66	0,507	0,428 - 0,586	100,0 %	11,72 %

The largest area under the ROC curve (AUC = 0.694, 95% CI 0.617-0.764) among the analyzed markers of extracellular matrix degradation was TIMP-2. At the cut-off point >483.7 PG/ml, the sensitivity was 76.47 % and the specificity was 62.07 % for LV systolic dysfunction among patients with STEMI.

The results of the ROC analysis showed that for MPP-9 reliably (AUC = 0.692, 95%CI 0.615-0.763) at the cut-off point >5247.9 PG/ml, the sensitivity value

was 88.24 % and the specificity was 53.79 %. The MPP-9/TIMP-2 ratio (AUC = 0.507, 95%CI 0.428-0.586) had 100 % sensitivity, but low - 11.72 % specificity at a cut-off point >7.66 relative to LV systolic dysfunction among patients with STEMI.

Using the cut-off values, relative risk was calculated for analyzed the variables. The results obtained is presented in table 3.

Table 3.

**The relative risk of occurrence for left ventricular systolic dysfunction among patients with STEMI**

Variable	Cut-off	RR	95 % CI RR
MPP-9, PG/ml	>5247,9	7,139	1,686 - 30,218
TIMP-2, PG/ml	>483,7	4,271	1,455 - 12,536
MPP-9/TIMP-2	>7,66	Infinity	

In the group LV EF >45%, there were 68 patients with MPP-9 >5247.9 PG/ml and 77 with a value below 5247.9 PG/ml, in the group LV EF <45 %, 15 people had MPP-9 >5247.9 PG/ml, and in 2 patients the value was below the cut-off point. The calculated relative risk for MPP-9 >5247.9 PG/ml for the development of left ventricular systolic dysfunction was 7,139, 95% CI 1,686-30,218.

The level of TIMP-2 >483.7 PG/ml was among 57 patients in the group LV EF >45 % and among 13 people in the group LV EF <45 %, the TIMP-2 value below the distribution point was among 88 patients in the LV group >45 % and among 4 people in the group LV <45 %.

The relative risk was 4,271, 95% CI 1,455-12,536 for the development of left ventricular systolic dysfunction. For the MPP-9/TIMP-2 ratio, the relative risk could not be calculated, since all patients in the group LV EF <45% had values >7.66.

To determination of the level of metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in myocardial infarction has been studied for a long time. A violation of the balance between MMP and TIMP causes certain types of LV remodeling after acute myocardial infarction [12].

The development of LV systolic dysfunction, despite the use of current management strategies for patients with STEMI, remains one of the most common causes of an unfavorable prognosis for patients after AMI. To assess the risk of developing LV systolic dysfunction, both clinical characteristics are proposed, such as the size of infarction, reperfusion time, localization of AMI, and data obtained during ultrasound examination of the heart: the index of violation of local LV contractility, as well as global longitudinal deformity [13, 14].

Matrix metalloproteinases also contribute to the development of LV systolic dysfunction, and MMP-2,

-3, and -9 have the greatest prognostic value according to studies. An increase in their activity leads to a more aggressive breakdown of intercellular matrix components, which contribute to the further progression of the LV cavity dilation [15].

In study S. Ding et al. 98 patients with AMI were included. The results obtained indicate that the level of MMP-9 is directly correlated with indicators such as LVVd and LVVs, and also has feedback on LV EF. The authors conclude that MMP-9 may be an important predictor of ventricular remodeling after AMI [16].

Thus, our data indicate significantly higher levels of MMP-9 TIMP-2 among patients with STEMI who have developed LV systolic dysfunction. However, to date, there are some discrepancies regarding the activity of MMP-9 over daily periods after AMI, which demonstrates the lack of consensus on this issue. Also, the most optimal diagnostic terms for evaluating the matrix metalloproteinase system among patients with acute myocardial infarction remain uncertain.

#### Conclusions.

1. Patients after primary myocardial infarction with LV EF <45 % had essentially higher levels of MMP-9 and TIMP-2.

2. At the level of MMP-9 >5247.9 PG / ml, the relative risk of developing left ventricular systolic dysfunction among patients after primary myocardial infarction increases by 7,139 times.

#### References:

1. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2017; 389(10065): 197-210.
2. Takuma T, Koki S, Takahiro HI, et al. Impact of Late Ventricular Arrhythmias on Cardiac Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019; 2019: 1-9.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2018; 39(2): 119-177.
4. Cretu DE, Udroui CA, Stoicescu CI, et al. Predictors of in-Hospital Mortality of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Interventional Treatment. An Analysis of Data from the RO-STEMI Registry. *Maedica*. 2015; 10(4): 295.
5. Claeys MJ, Sinnaeve PR, Convens C, et al. Quality assessment in Belgian ST elevation myocardial

infarction patients: results from the Belgian STEMI database. *Acta cardiologica*. 2017; 11: 1-5.

6. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, et al. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention?. *The Lancet*. 2013; 382(9892): 624-632.

7. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2006; 151(2): 419-425.

8. Bencsik P, Sasi V, Kiss K, et al. Serum lipids and cardiac function correlate with nitrotyrosine and MMP activity in coronary artery disease patients. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45(7): 692-701.

9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012; 33 (20): 2551-2567.

10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2018; 40 (3): 237-269.

11. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015; 16(3): 233-271.

12. Zhang Y, Lin P, Jiang H, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Cytokine*. 2015; 76(2): 356-362.

13. Tiu DN, Agarwal A. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction - a prospective study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2017; 5(6): 36-40.

14. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7(1): 74-81.

15. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, et al. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017; 147: 75-100.

16. Ding S, Liu H, Lu Q, et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during left ventricular remodeling in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention. *Biomedical Research*. 2013; 24(2): 179-184.



**EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 IN KOTA (RAJASTHAN, INDIA)**

**Abstract.** The situation with coronavirus infection in India, as well as around the world, remains tense and urgent, due to the rapid spread, with a large number of cases and deaths. The epidemiological features of COVID-19 in Kota, India are considered in this report.

*Key words: coronavirus infection, age, gender, clinical forms, mortality.*

**Introduction.** India has the second highest number of detected cases of coronavirus in the world after the United States, with 7 million cases of COVID-19. The spread of coronavirus infection in India is proceeding at an ultra-fast pace; more than 65 thousand new infected are registered in the country every day. According to the latest data from the country's Ministry of Health, more than 5.4 million people have been identified with COVID-19. At the same time, more than 4.3 million people recovered, 86 thousand deaths, more than 1.01 million patients continue to receive treatment to this day.

The city of Kota (Rajasthan, India) with the population of 2.1 million people has got one of the major hospitals, Maharao Bhimsingh, which in April 2020 was redesigned as a hospital for patients with coronavirus infection.

**Objective:** to review the epidemiological features of coronavirus infection in the city of Kota during the pandemic.

**Materials and methods.**

The article uses data from Maharao Bhimsingh Hospital for the period from April 26, 2020 to August 2020. Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, USA) and Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) software was used for the statistical analysis.

**Results.**

There were 7592 patients under observation with a diagnosis of COVID-19, including 764 (10%) medical workers.

The clinical diagnosis of COVID-19 was 100% confirmed by a positive real-time RT-PCR test.

Men predominated 74%, women 26%. (Fig.1.)

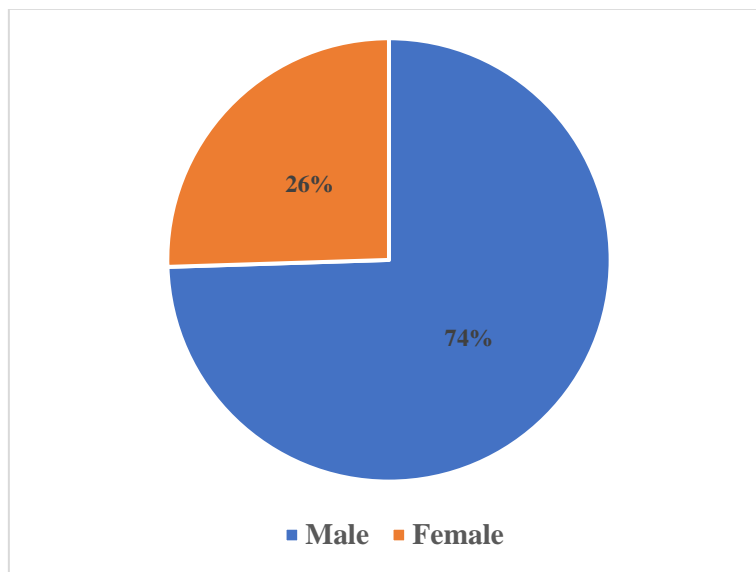


Figure.1. The gender structure of the patients with COVID-19

Age structure: there were 451 children under 14 (5.9%). The majority of patients were young people from 20 to 45 years (74%), older than 60 years – 1504 (20%).

In the age structure, we did not identify any teenagers aged 15-17 years.

In the epidemiological history, the most of patients, 63%, were residents of nearby villages, where crowding and close contact with patients were not excluded. 37% of patients were urban residents. (Fig.2)

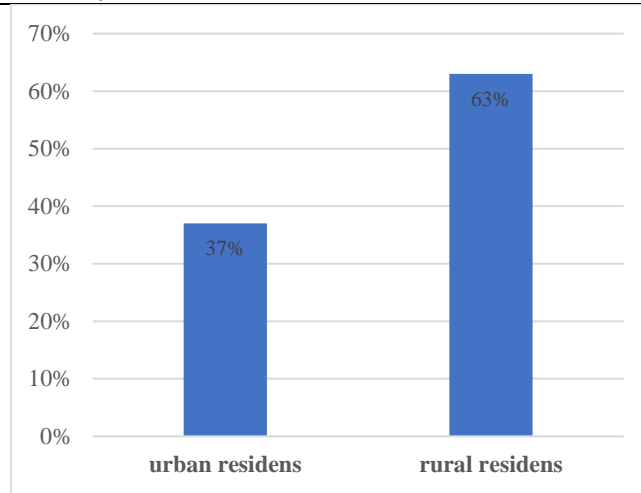


Figure.2. Resident's allocation

Among them there were 6605 (87%) employed and 986 (13%) unemployed (Fig. 3).

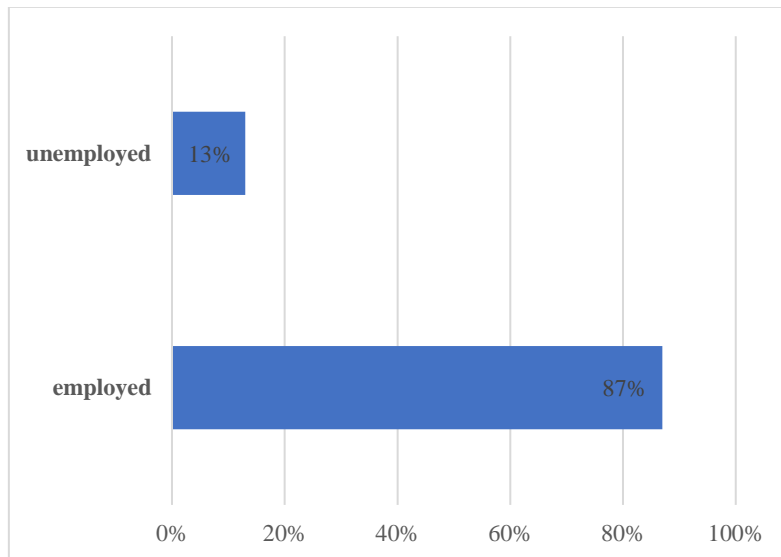


Figure.3. Employment structure

Contact with a COVID-19 patient was detected in 6300 (82%), all of these patients had close family contact. Contact is unknown in 18% of patients. (Fig. 4.)

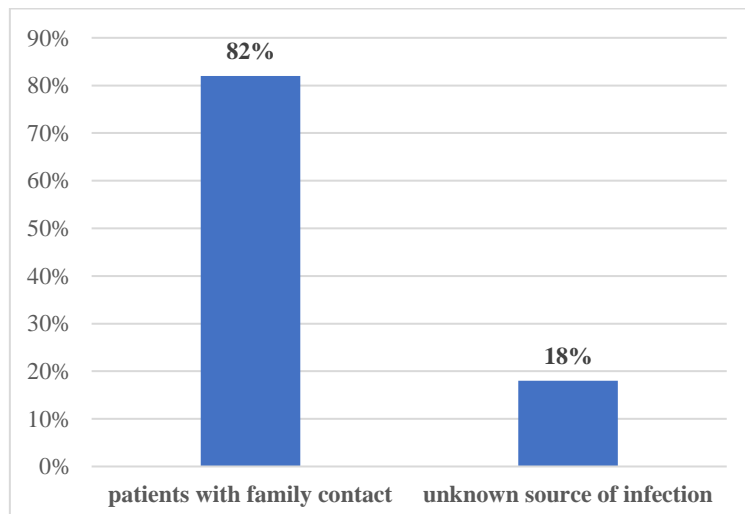


Figure.4. The epidemiological contact with COVID-19 patients

The first case of a coronavirus patient was detected on April 26, 2020.

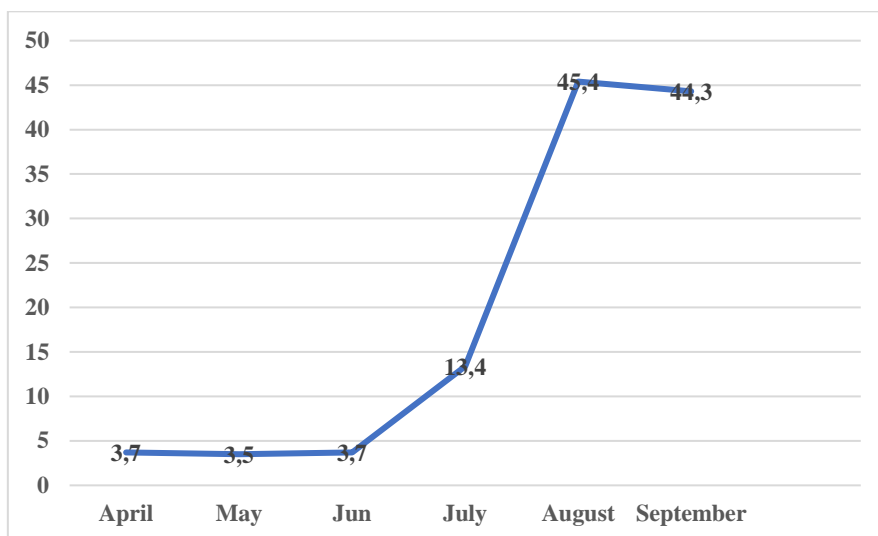


Figure.5. The number of cases of COVID -19 by months

Fig.5. shows the number of cases in April, May and June were consistently steady 3.7%, 3.5% and 3.7%, respectively. And by July, we see a rapid increase in COVID-19 cases - 13.4%, which in August reached its maximum increase of 45.4%, and a slight decrease in the number of cases in September 44.3%.

According to the clinical forms of COVID-19, patients were divided as follows: asymptomatic forms 5672 (75%) and patients with clinical manifestations 1920 (25%). (Fig.6)

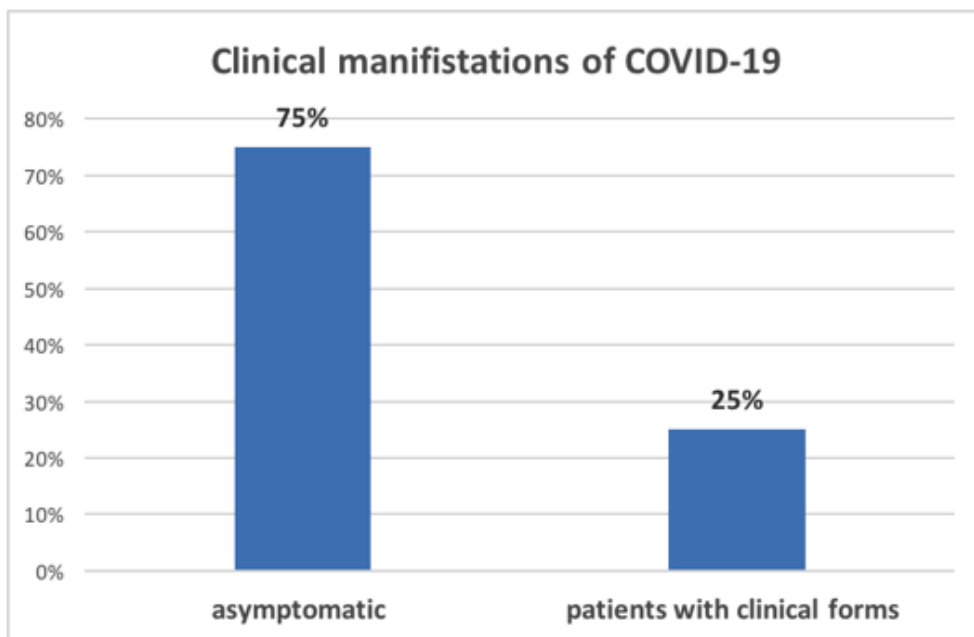


Figure.6. Clinical manifestations of COVID-19

The observed children under 14 had no clinical manifestations of the disease. In this age group, there were three fatal cases of children aged 3 and two children aged 12 from poor families. In these cases, there was a late admission and development of severe pneumonia.

The group of asymptomatic forms is consisted of persons aged 19-40.

Typical clinical manifestations of infection were found mainly in people over 45 (75%) and mostly

occurred as fever for more than three days, chills, headache, dry cough and shortness of breath.

The cause of death in 88 patients (1.2%) was a severe form of pneumonia, and 69 of them developed severe pneumonia against the background of comorbidity diseases such as diabetes mellitus, coronary artery disease, acute coronary syndrome.

19 patients had late access to medical care, lack of treatment at the pre-hospital stage, and, consequently,

these patients were admitted to the hospital in extremely serious condition.

All patients received mostly symptomatic treatment, the antibiotic (doxycycline) was prescribed strictly according to instructions.

**Conclusions.**

All 7592 patients diagnosed with COVID-19 were treated in the Maharao Bhimsingh Hospital in Kota, there were 764 medical workers among the cases, most of the patients were residents of rural areas, there was a very high level of close family contact with patients with COVID-19. 7504 patients were discharged home with recovery, 1.2% of deaths were recorded.

Mostly there were patients with asymptomatic forms of infection, this clinical form of COVID-19 was registered in young people. All cases were confirmed by a positive PCR test.

**Financing:** The study had not sponsorship

**Conflict of interest:** The authors declare no conflicts of interest.

**Our sincere gratitude to the Maharao Bhimsingh Hospital of Kota city for provided data.**

**References**

1. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. <https://doi.org/10.1111/eci.13209> URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>
2. 166. Rota P.A. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome / P.A. Rota, M.S. Oberste, S.S. Monroe et al. // *Science*. 2003. - Vol. 300, N 5624. - P. 1394-1399.
3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

**Author's contact:**

1. Buranchieva Aisuluu Arifovna Candidate of medical sciences, associate professor of infectious diseases department, International Higher School of Medicine 996772900601
2. Dikshant Soni student of the International Higher School of Medicine

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Tulegenova G.A.,**

*master of medical sciences*

*senior lecturer, department of pharmaceutical disciplines,*

*Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University*

**Sagynbazarova A.B.**

*candidate of pharmaceutical sciences,*

*head of department of pharmaceutical disciplines,*

*Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University*

**Brimzhanova A.A.**

*lecturer, department of pharmaceutical disciplines,*

*Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University*

### A LECTURE TOGETHER AS AN INNOVATIVE METHOD IN TEACHING TOXICOLOGICAL CHEMISTRY"

**Тулегенова Гульбану Аскеровна,**

*магистр медицинских наук,*

*старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин*

*Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова*

**Сагинбазарова Акжаркин Болатовна,**

*кандидат фармацевтических наук,*

*руководитель кафедры фармацевтических дисциплин*

*Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова*

**Бримжанова Айжан Акбергеновна,**

*преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин*

*Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова*

### "ЛЕКЦИЯ ВДВОЕМ-КАК ИННОВАЦИОННЫЙ МЕТОД В ПРЕПОДАВАНИИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ"

**Annotation.** The article discusses the lecture method, together in the teaching of toxicological chemistry at the Department of Pharmaceutical Disciplines, which provides knowledge, the formation of skills and development of the students' value system, professional skills and competencies.

**Аннотация.** В статье рассмотрены вопросы внедрения метода лекция- вдвоем в преподавании токсикологической химии на кафедре фармацевтических дисциплин, обеспечивающего получение знаний, формирование умений и навыков и развитие системы ценностей студентов, профессиональных умений и компетенций.

*Key words: a lecture in two, pharmaceutical disciplines, toxicological chemistry, innovative methods.*

*Ключевые слова: лекция вдвоем, фармацевтические дисциплины, токсикологическая химия, инновационные методы.*

**Актуальность:** Современная система образования претерпевает значительные преобразования: переход от традиционных методов обучения к инновационным[1].

Учитывая мировые тенденции и новые требования к подготовке квалифицированных профессиональных медицинских и фармацевтических кадров медицинские учебные заведения стран Европы, Америки, России и Казахстана переходят от традиционного обучения к инновационному образованию, с тесным междисциплинарным взаимодействием[2].

При подготовке к учебному процессу со студентами от преподавателя требуется творческий подход и компетентность самого преподавателя. Эти изменения направлены на повышение мотивации студентов к учебе, развитие клинического мышления, умение

самостоятельного поиска необходимой информации, развитие у студентов навыков научно-исследовательской работы и так далее. Все реформы, которые произошли и происходят в системе высшего медицинского образования, требования, предъявляемые к преподавателю высшей школы, направлены на подготовку компетентного специалиста.

С учетом требования практического здравоохранения произошли изменения в организации учебного процесса. На практических занятиях стали чаще применять проблемно-ориентированное, командно-ориентированное обучение, метод клинического случая. Инновационные методы обучения, применяемые на практических занятиях, направлены на повышение мотивации студентов к учебе, развитие клинического мышления, принятие

самостоятельного решения на примере конкретных ситуации, умение работать в команде, ведение дискуссии, умение отстаивать собственную точку зрения, развитие коммуникативных навыков, умение самостоятельно проводит поиск нужной информации. [3]. На кафедре фармацевтических дисциплин внедряются инновационные методы обучения. При изложении лекционного материала раньше применяли традиционный метод, а также инновационный метод: проблемные лекции. В последние годы в связи с проведением визитинга профессоров из Польши, было решено провести лекцию с профессором Познаньского университета господином Murias Mareком по токсикологической химии у студентов 5 курса по методу «лекция вдвоем». Предметная лекция вдвоем читается преподавателями одной учебной дисциплины, межпредметная «лекция вдвоем» проводится преподавателями двух разных дисциплин. Методика чтения подобной лекции состоит из следующих этапов подготовки: 1. выбор соответствующей темы 2. подбор двух преподавателей, совместимых как с точки зрения стиля мышления, так и способа мышления 3. разработку сценария чтения лекции (блоки содержания, распределенные по времени). Во время подготовки «лекции вдвоем» два лектора пишут согласованный сценарий, в котором отражаются проблемы по данной теме лекции, распределяется время и роль лекторов и прогнозируется восприятие данной лекции студентами. Лекция вдвоем фактически представляло собой мини-игру, театр двух актеров, что создавало положительные эмоции и повышало заинтересованность студентов к учебе. При чтении лекции методом «лекция вдвоем» выступление лекторов было естественным и непринужденным. Вовремя чтение лекции преподаватели применяли импровизацию. В «лекции вдвоем» лекционный материал проблемного содержания давался студентам в живом диалогов общении двух преподавателей между собой. Во время диалога стремились к тому, чтобы диалог преподавателей между собой демонстрировал культуру совместного поиска решения проблемы, с привлечением в общение студентов, которые задавали вопросы, высказывали свою позицию, формировали свое отношение к обсуждаемому материалу лекции, выражали свои эмоции во время обсуждения на лекции. [4]. Нами была выбрана актуальная тема: "Экспертиза алкогольного

опьянения. Токсикокинетика этилового спирта. «Human drug metabolism-impact on mechanisms of drug toxicity».

Закключение: Таким образом можно сделать вывод о преимуществах инновационных методов обучения, как лекция вдвоем.

Она может быть использована как способ перехода от традиционных к активным формам обучения. "Лекция вдвоем" по сравнению с традиционной лекцией на ту же тему:

- отличается более высокой степенью активности восприятия, мышления и вовлеченности слушателей; способствует "запуску" мыслительного процесса у слушателей;
- дает возможность передать больший объем информации за счет переконструирования материала и поддержания высокого уровня внимания и интереса у слушателей;
- дает большой педагогический эффект в том случае, если содержание принципиально для данного предмета или сферы деятельности; вырабатывает альтернативность мышления, уважение к чужой точке зрения, повышает культуру ведения дискуссии за счет демонстрации подобных качеств педагогов и участия самих слушателей в ней.

#### Список литературы:

1. Яворская С.Д., Николаева М.Г., Болгова Т.А., Горбачева Т.И. Инновационные методы обучения студентов медицинских вузов//Современные проблемы науки и образования. №4-2016.
2. Байділдаева А.С., Сыдык А.Н., Махамбетова М.А., Абдримова З.М., Сарбасова Г.С. Оқытуда жаңа инновациялық әдістер мен ақпараттық технологияларды қолдану//Вестник КазНМУ.№5, 2014.-с.20-22.
- 3.Каримсакова Б.К., Жумабекова Т.К. Неимитационный метод обучения- "Лекция вдвоем"./ мат Международной научно-практической конф. "Наука вчера, сегодня, завтра". Россия, г.Новосибирск,СибАК,2016 г.с,62-66.
- 3.Дианкина М.С. Профессионализм преподавателя высшей медицинской школы (психолого-педагогический аспект) // Москва. – 2000.
4. Ступина С.Б. Технологии интерактивного обучения в высшей школе: Учебно-методическое пособие. Саратов: Издательский центр «Наука», 2009. – 52 с.

#11(63), 2020 часть 6  
Восточно Европейский научный журнал  
(Москва, Россия)  
Журнал зарегистрирован и издается в России  
В журнале публикуются статьи по всем  
научным направлениям.  
Журнал издается на русском, английском,  
польском и немецком языках.

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

Редакционная коллегия

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(63), 2020 part 6  
Eastern European Scientific Journal  
(Moscow, Russia)  
The journal is registered and published in Russia  
The journal publishes articles on all scientific areas.  
The journal is published in Russian, English,  
Polish and German.

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**

1000 экземпляров.  
Отпечатано в ООО «Логика+»  
125040, г. Москва, Россия  
проспект Ленинградский, дом 1,  
помещение 8Н, КОМ. 1  
«Восточно Европейский Научный Журнал»  
Электронная почта: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),  
<https://eesa-journal.com/>

**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 copies.  
Printed by Logika + LLC  
125040, Moscow, Russia  
Leningradsky prospect, building 1,  
8N, flat. 1  
"East European Scientific Journal"  
Email: [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com),  
<https://eesa-journal.com/>