



#9 (49), 2019 część 2

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Warszawa, Polska)

**Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce.** W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

**Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

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

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

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

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

#9 (49), 2019 part 2

**East European Scientific Journal**  
(Warsaw, Poland)

**The journal is registered and published in Poland.** The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

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

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

**Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

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

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

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

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

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

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

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

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

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

**Peter Clarkwood(University College  
London)**

**Igor Dzedzic (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**

**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Kehan Schreiner(Hebrew University)**

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

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

**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**

**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**

**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**

**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**1000 kopii.**

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

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo  
Naukowe**

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

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

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

**1000 copies.**

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

**East European Scientific Journal**

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

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<b>Kruchak R. Y., Ilnytskyi Y. M.</b> MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY PROCESSES OF THE MAXILLOFACIAL AREA. ANALYTICAL REVIEW OF THE LITERATURE .....	4
<b>Малакаев С. С., Аралбаев Р. Т.</b> ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ, БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И БОЛЕЗНЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ .....	8
<b>Markovska I.V., Sokolova I.I.</b> ДИНАМІКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПІДДАЮТЬСЯ ВПЛИВУ НЕІОНІЗУЮЧОГО НИЗЬКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРОМИСЛОВОЇ ЧАСТОТИ (70Кгц) .....	16
<b>Мірчук Б. М., Максимов Я. В.</b> ЗАСТОСУВАННЯ ТИМЧАСОВИХ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ В ЯКОСТІ СКЕЛЕТНОЇ ОПОРИ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ВТОРИННИХ ДЕФОРМАЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ РЯДІВ У БІЧНИХ ДІЛЯНКАХ .....	19
<b>Николаенко - Камышова Т. П., Высочина И. Л.</b> ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ .....	26
<b>Удод О. А., Борисенко О. М.</b> ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОГО СТАНУ ПРЯМИХ ФОТОКОМПОЗИЦІЙНИХ ВІДНОВЛЕНЬ ЗУБІВ ТА АНАЛІЗ ЇХ ПОРУШЕНЬ .....	29
<b>Chernykh V. G., Kraunyuikov P. E., Bondareva N. V., Efremov K. N.</b> PREVENTING DAMAGE TO THE NERVES OF THE INGUINAL REGION DURING THE LICHTENSTEIN OPERATION ....	33
<b>Явелов И.С., Рочагов А.В., Жолобов А.В., Явелов О.И.</b> АЛГОРИТМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНОМЕТРА .....	38
<b>Дашинамжилов Ж.Б.</b> ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО SERRATULA CENTAUROIDES L. (ASTERACEAE) НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС САМЦОВ .....	44

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

<b>Алексеев К.В., Буева В.В., Блынская Е.В., Алексеев В.К., Аджиенко В.В.</b> РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ .....	48
<b>Низяева Т.В., Дербенева А.Н., Жучков А.С., Алексеев К.В.</b> АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА КАПЕЦИТАБИНА .....	53

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

**Kruchak Roksolana Yuriivna**

*Candidate of Medical Sciences,*

*Assistant Professor, Department of Surgical Dentistry and  
Maxillofacial Surgery*

*Lviv National Medical University  
named after Danylo Halatsky*

**Ilytsky Yaroslav Muronovych**

*Candidate of Medical Sciences,*

*Assistant Professor, Department of Surgical Dentistry and  
Maxillofacial Surgery*

*Lviv National Medical University  
named after Danylo Halatsky*

## MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY PROCESSES OF THE MAXILLOFACIAL AREA. ANALYTICAL REVIEW OF THE LITERATURE

**Кручак Роксолана Юрійвна**

*кандидат медичних наук,*

*асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Львівського національного медичного університету*

*імені Данила Галицького*

**Ільницький Ярослав Миронович**

*кандидат медичних наук,*

*асистент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії  
Львівського національного медичного університету*

*імені Данила Галицького*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Анотація.** Збудником інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки та шиї є представники різноманітних видів мікроорганізмів, а одонтогенна інфекція характеризується як поліетіологічна з формуванням у вогнищі запалення мікробних асоціацій. На сучасному етапі розвитку медицини розпрацювання та практичне використання простих та доступних методів дослідження бактеріальних плівок є одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини.

**Аннотация.** Возбудителем инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи являются представители различных видов микроорганизмов, а одонтогенная инфекция характеризуется как полиэтиологическая с формированием в очаге воспаления микробных ассоциаций. На современном этапе развития медицины разработка и практическое использования простых и доступных методов исследования бактериальных пленок является одним из приоритетных направлений современной медицины.

*Ключові слова: інфекційно-запальні захворювання, щелепно-лицева ділянка, етіологія, біоплівка.*

*Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область, этиология, биопленка.*

Odontogenic inflammatory processes of the maxillofacial area and neck develop as a result of penetration of the infectious agent through the root canal, which is affected by caries or its complications. For a long time, it was believed that the microbiological picture of odontogenic infection is represented only by monocultures (*Staphylococcus aureus*, *Streptococci*), or in the form of their associations with gram-negative rods, diplococci. Due to the development of modern methods of identification of various microorganisms, application of diagnostic methods, other types of microbial associations were isolated and verified, the role of gram-negative conditionally pathogenic flora and anaerobes was established [3]. Today, modern and

promising research methods are used to identify genetic markers of infectious microorganisms by polymerase chain reaction (PCR).

As an agent of odontogenic infection, microorganisms that vegetate in the oral cavity are most commonly detected: hemolytic and non-hemolytic streptococci (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*), non-spore forming anaerobes (*Peptostreptococcus*). To date, over 700 species of microorganisms have been identified and identified in the oral cavity. The resident microflora of the oral cavity is very diverse, does not have virulence and pathogenicity [16], includes bacteria, fungi, simple, viruses [12]. The constant flora of the oral cavity is very large. Normally, it acts as a so-

called "biological barrier" that prevents the propagation of random flora, including pathogens. However, this flora is a potential "reservoir" of autoinfection, which develops when the overall resistance of the body is weakened. By reducing the body's defenses, the resident microflora acquires pathogenic properties and has the ability to initiate the development of infectious-inflammatory processes [13].

Most often from the odontogenic inflammatory lesion associations of 2-6 species of microorganisms are distinguished: aerobes (streptococci and staphylococci) and obligate anaerobes (bacteroids, fusobacteria, peptococci) [5]. The anaerobic detection rate is 52-68%, this indicator for non-odontogenic processes is 20%, for odontogenic processes it is 67.7% [14]. Infectious-inflammatory processes that occur with associations consisting of Peptococci, Peptostreptococci, gram-positive cocci are more difficult and more extensive than the lesions caused by the monoculture of aerobic gram-positive cocci. Representatives of the genus Veilonella exhibit poor autogenicity in monoculture, and the synergistic effects of concomitant aerobic microbes enhance the indicated property of these bacteria [8].

In the odontogenic nature of the inflammatory process, the frequency and degree of insemination is dominated by representatives of obligate anaerobic non-spore-forming anaerobes (bacterial group-25-46%, fusobacterial-24-60%), and microaerophilic streptococci (up to 96%) [13].

The microbial flora of the operative wound in inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck is significantly different depending on the pathogen. Thus, severe purulent lesions are associated with the optional gram-negative flora (Enterobacteriaceae spp.) and Staphylococcus aureus. Patients with diabetes and the elderly are mainly dominated by Enterobacteriaceae spp. [7]. Our studies have shown that Staphylococcus spp. are sown in odontogenic inflammatory diseases. (15%), Streptococcus spp., (6%), obligate anaerobic bacteria (79%). Anaerobes are represented by gram-positive microorganisms - Bacteroides spp., Fusobacterium spp., gram-positive cocci. Resident flora is sown in 86%, pathogenic strains in 7%.

Individual nosological forms can be caused by different microorganisms. Development of odontogenic periosteum and osteomyelitis caused by S. Aureus and Streptococcus spp., Anaerobic flora (Peptococcus niger, Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp.) [4]. In non-odontogenic osteomyelitis, the main causative agents are methicillin-sensitive staphylococci (MSSA)-52%, coagulase-negative staphylococci (CNS)-14%, methicillin-resistant staphylococci (MRSA)-2%, and Pseudomonas [3]. Traumatic osteomyelitis is most often caused by S.aureus, Enterobacteriaceae spp., P. aeruginosa [5].

Purulent odontogenic infection of the soft tissues of the face and neck is associated with the selection of polymicrobial flora: Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., F. nucleatum., Enterobacteriaceae

spp., Veilonell spp., Veilonell spp., Veilonell spp., Veilonell spp. Anaerobic bacteria Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., Veilonellas spp are secreted in 50,9% of patients with phlegmon of the face and neck; Staphylococcus spp. - in 23,7% of observations, Streptococcus spp. - at 18,6% [2]. In purulent-necrotic phlegmon of the face and neck distinguish the field of microbial flora, which includes Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Bacteroides spp., F. nucleatum, Actinomyces spp. Gram-negative and S. Aureus are sometimes identified in patients with severe disease [32].

The development and implementation of new methods and the indication of microorganisms have revealed a number of bacteria in the site of the foci of odontogenic infection, information about which was not available previously. These include representatives of the genus Atopobium (gram-positive obligate anaerobic cocci); Atopobiumparvulum and Atopobiumrimae; anaerobic gram-positive sticks Bulleidiaextracta, Creptobacteriumcurtum, Eubacteriumsulci, Mogibacteriumtimidum, Mogibacteriumvescum, Pseudoramibacterialactolyticusand Filifactoralocis, Dialisterpneumosintes, Centipedaperiodonti, Selenomonassputigena, [33].

Thus, the agents of infectious-inflammatory processes of the maxillofacial area and neck are representatives of different types of microorganisms, and odontogenic infection is characterized as polyetiological with the formation of inflammatory microbial associations in the focus.

#### **Microbial biofilms in dentistry and maxillofacial surgery**

Studies of the etiology of infectious diseases, including infectious and inflammatory processes of the maxillofacial area and neck, were conducted on the basis of the determination of pure cultures of microorganisms isolated from pathological focus. This traditional method of bacterial cultivation made it possible to investigate the bacteria and gave a clear answer to some aspects of the physiology of the microorganisms. Currently, most microbiologists have recognized that most microorganisms in natural and artificially created conditions exist in the form of structured, attached to the surface colonies - biofilms.

A biofilm is a microbial colony characterized by cells that are attached to the surface or to each other enclosed in a matrix sensed by extracellular polymeric substances, exhibiting a change in phenotype, which is manifested in various variations of growth parameters and expression of specific genes [26]. Microbial biofilms have been found to be the etiological factor of many acute and chronic bacterial infections in humans [18]. Pathology, the etiological agents of which are biofilms, is extremely diverse and includes: caries and its complications, periodontal disease, otitis media, cystic fibrosis, bacterial prostatitis, infectious endocarditis [31]. In addition to the tissues of the human body, microbial biofilms have been found on the surface of implanting devices: orthopedic structures, catheters, mechanical prosthetic heart valves, "rhythm drivers" [17].

A distinctive feature of microbial biofilms is their high resistance to various factors. Resistance to environmental agents is due to the peculiarities of the structure and operation of this multilevel system. Biofilms are multicellular clusters that are immersed in an exopolysaccharide matrix that supports and protects cells of microorganisms [15]. The matrix is penetrated by pores and channels that provide a uniform distribution of nutrients and metabolism of the surrounding biological fluid [19]. The outer layers of cells are more aerosolized relative to the inner parts, which provides favorable conditions for the activity of anaerobic microorganisms in the center of the biofilm [27]. The matrix of the biofilm in its composition differs in different types of microorganisms. It consists of 90% of polysaccharides, proteins, lipids, nucleic acids [29]. The activity of bacteria in a biofilm is ensured by intercellular interaction, which is carried out by signaling molecules, called Quorum-sensing (QS) [24]. In dentistry and maxillofacial surgery, microbial films that are "responsible" for the etiology of the carious process, diseases of the tissues surrounding the tooth, inflammatory processes of the maxillofacial area play an important role [32].

Studies have shown that pure cultures of *E. faecalis*, introduced into the root canal of the tooth, can form a biofilm on its walls. It has been established that even after endodontic treatment, microbial units were detected in the canals [25]. In periodontal diseases, microbial biofilms are found in the area of periapical abscesses, granulomas, and cysts in 83%, 69.5%, and 95%, respectively. The ability to form microbial cells was not detected in isolates isolated from the subperiosteal abscess [21].

The material described above confirms that microbial biofilms are a multilevel system that significantly influences the pathogenesis of many diseases, including the pathology of the maxillofacial area and neck. However, to date, only specific data on the structure of the specialized literature are found. In this connection, the study of microbial cells, which are formed by infectious-inflammatory diseases of the maxillofacial area and neck, is at the peak of the bough. tion of world science, to determine innovative ways to approach treatment and prevention of complications of this disease.

#### **Investigation of microbial biofilms at the present stage**

The discovery of biofilms is one of the greatest achievements of medicine in the last years of the twentieth century [9]. To date, microbial biofilm research has developed models that can be divided into several groups. Statistical - have a limited supply of nutrients and aeration, include options for forming biofilms in the wells of the tablet and allow for quantitative measurements. Dynamic models are constantly updated due to the continuous supply of fresh nutrient media, allowing them to be used for the study of the physical and chemical stability of biofilms. [23].

A more sophisticated model of biofilm research has been called microcosm. It may include different

types of microorganisms and materials of the environment under study [20].

Microbial film studies can be performed with the aid of laboratory animals, which is the most appropriate and close to real-world model of microbial cell data observation [28]. Modern studies of biofilms using microscopy are aimed at identifying the extracellular matrix formed by groups of microorganisms, studying its physical, biochemical and topographic properties [6]. Methods that allow the visualization of microbial cell ultrastructure can be attributed to electron microscopy, confocal mass scanning microscopy. The second group of research methods is based on the sorption of dye molecules on the structure of the biofilm, followed by desorption in organic solvents [15]. Bioluminescence measurement is a new method of biofilm research and detection that can be used both in vitro and in vivo [30]. The method of fluorescence in situ hybridization has been used relatively recently for biofuel research in medicine [7,30].

The presented material shows that the research of bacterial biofilms is constantly being improved. Often time-consuming and high-tech techniques are used that require expensive equipment that sometimes makes it difficult to put into practice. At the present stage of the development of medicine, the development and practical use of simple and accessible methods of research on bacterial films is one of the priority areas of modern medicine.

#### **List of references**

1. Царев В.Н. Выявление маркеров пародонтопатогенных бактерий у пациентов с инфекционным эндокардитом / Н.В.Белобородова, И.Т.Байрамов // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. - №11. – С. 44-59
2. Дмитриева Н.В. Превентивное применение антибиотиков в терапевтической клинике / Н.В. Дмитриева, Н.Н. Петухова // Антибиотики и химиотерапия. – 2000.-№9.-С.20-23.
3. Дурново Е.А. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: диагностика и лечение с учетом иммунореактивности организма / Е.А.Дурново. – Н.Новгород: Издательство Нижегородской госакадемии, 2007. – 196с.
4. Зузова А.П. Инфекции полости рта и челюстно-лицевой области: практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / А.П.Зузова, А.С.Забелин, С.Н.Козлов.- М: Боргес, 2002. – С.203-211.
5. Ковалева Н.С. Инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области: аспекты клиники, микробиологии, фармакотерапии / Н.С.Ковалева, А.П.Зузова // Фарматека.- 2011. - №18. – С.34-38.
6. Комплексный подход к изучению биопленок микроорганизмов методом атомно-силовой микроскопии / П.С.Ерохин [и др.] // Известия Саратовского университета. – 2012. – Т.12(1). – С. 42-46.
7. Лямин А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы /

А.В.Лямин, Е.А.Боткин, А.В.Жестков // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т.14, №1. – С.17-22.

8. Микрофлора полости рта: норма и патология / Е.Г.Зеленова [и др.]. – М., 2004. – 157с.

9. Пронина Е.А. Формирование бактериальных биопленок под воздействием электромагнитного излучения / Е.А.Пронина, И.Г.Швиденко, Г.М.Шуб // Фундаментальные исследования. – 2011. - №19. – С.40-45.

10. Страчунский Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С.Страчунский, Ю.Б.Белоусов, С.Б.Козлов. – М., 2002. – 300с.

11. Тарасенко С.В. Клинико-микробиологическое обоснование профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в челюстно-лицевой хирургии: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.21 / С.В.Тарасенко. М., 2002. – 49с.

12. Тимофеев А.А. Клиническое течение одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией / А.А.Тимофеев, А.В.Дакал, Е.Н.Кишкковская // Современная стоматология: Научно-практический стоматологический журнал. – 2009. - №1. – С. 94-98.

13. Чувилкин В.И. Микробиологическое обоснование и оценка эффективности применения новых антибактериальных и антисептических препаратов для профилактики и лечения воспалительных осложнений при стоматологической имплантации: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21, 03.00.07 / В.И.Чувилкин. – М., 2000. – 26с.

14. Шулаков В.В. Видовые и количественные характеристики микробных ассоциаций, выделенных из очагов челюстно-лицевой области при вялотекущих абсцессах / В.В.Шулаков, М.П.Порфприадис, В.Н.Царев // Кафедра. – 2008. – Т7., №1. – С. 38-42.

15. A two-step procedure for automatic and accurate segmentation of volumetric CLSM biofilm images // J.Yerly [et.al.]. // J.Microb. Meth. – 2007. - №70. – P.424-433.

16. Avila M. The oral microbiota: living with a permanent guest / M. Avila, D.V.Ojcius // DNA Cell. Biol. – 2009. – Vol.28, P. 51-59/

17. Bacteria on catheters in patients undergoing peritoneal dialysis // M.Pihl [et al.] // Peritoneal Dialysis Inter. – 2011. – Vol. 33, №1. – P.51-59.

18. Bacteria biofilms: a common cause of persistent infections / J.W. Costerton [ et.al.] // Science. – 1999. – Vol. 284. – P, 1318-1322.

19. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation / B. Vu [et al.] // Molecules. – 2009. – Vol. 14, №7. – P, 2535-2554.

20. Berry R.E. Urothelial cultures support intracellular bacterial community formation by uropathogenic Escherichia coli / R.E.Berry, D.J.Klumpp, A.J.Schaeffer // Infect. Immun. – 2009. – Vol., 77. – P. 2762-2772.

21. Biofilm maturity studies indicate sharp debridement opens a time-dependent therapeutic window / R.D.Wolcott [et al.] // J. Wound Care. – 2010. – Vol. 19. – P.320-328.

22. Bioluminescent imaging of bacterial biofilm infections in vivo / L.Jagath [et al.] // Meth Molecul. Biol. – 2008. – Vol. 431. – P. 225-239.

23. Coenye T. In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation / T.Coenye, H.J.Nelis // J. Microbiol. Methods. – 2010. – Vol. 83. – P.89-105.

24. DeKievit T.R. Quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa biofilms / T.R.DeKievit // Environ. Microbiol. – 2008. – Vol. 11. – P. 279-288.

25. Distel J.W. Biofilm formation in medicated root canals / J.W.Distel, J.F.Hatton, M.J.Gillespie // J.Endod. – 2002. – Vol. 28, №10. – P.689-693.

26. Donlan R.M. Biofilms : Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R.M. Donlan, J.W.Costerton // Clinical Microbiology Reviews. – 2002/ - Vol. 15, №2. – P. 167-193.

27. Dufour D. Bacterial biofilm: structure, function, and antimicrobial resistance / D. Dufour, V.Leung // Endodontic Topics. – 2010. – Vol. 22, №1. – P. 2-16.

28. Elevated incidence of dental caries in a mouse model of cystic fibrosis / M.A.Catalan [ et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. №1. – P. 1-5.

29. Fluorescence ‘in situ’ hybridization for the detection of biofilm in the middle ear and upper respiratory tract mucosa / L.Nistico [et al.] // Auditory and Vestibular Research: Methods and Protocols. – 2008. – Vol. 493. – P. 191-213.

30. Froelinger E.H. Streptococcus parasanguis fimbria-associated adhesin FapI is required for biofilm formation / E.H.Froelinger, P.Fives – Taylor // Infection and Immunity. – 2001. – Vol.69, №4. – P. 2512-2519.

31. Geographic variations in garenoxacin (BMS 284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance program (2000) / J.T. Kirby [ et al. ] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 43, №4 . – P.303-309.

32. Marsh P.D. Dental plaque as a microbial biofilm / P.D.Marsh// Caries research. – 2004. – Vol. 38. – P. 204-211.

33. Molecular analysis of bacteria in asymptomatic and symptomatic endodontic infections / M.Sakamoto [et al.] // Oral Microbiology and Immunology. – 2006. – Vol. 21. – P.112-122.

**Малакаев Саламат Сатвалдиевич**

*Аспирант*

*Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и*

*повышения квалификации имени С.Б. Даниярова*

*ORCID-0000-0002-4742-8210*

**Аралбаев Рахатбек Туралыевич**

*д.м.н., профессор,*

*заведующий отделением лучевой терапии*

*Национального Центра Онкологии и гематологии МЗ КР,*

*президент ассоциации радиологов Кыргызской Республики*

## **ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ, БЕЗРЕЦИДИВНОЙ И БОЛЕЗНЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

### **PREDICTION FACTORS OF GENERAL, NON-RESIDENT AND DISEASE OF SPECIFIC SURVIVAL IN BREAST CANCER PATIENTS IN THE ELDERLY AND OLD AGE**

**Аннотация.** В представленной научной статье рассматриваются факторы прогноза общей, безрецидивной и болезни специфической выживаемости у больных раком молочной железы в пожилом и старческом возрасте. По мнению авторов, ежегодно во всем мире по поводу рака молочной железы впервые диагностируется все большее количество пациенток пожилого и старческого возраста. В пожилом и старческом возрасте имеются особенности клинического течения рака молочной железы в связи с низким метаболизмом организма, состоянием менопаузы, что отражается в медленном росте и прогрессировании опухоли, однако факторы прогноза не отличаются от категории пациенток в возрасте до 60 лет. Основными факторами прогноза относительно выживаемости выступают размер первичной опухоли, степень поражения регионарных лимфатических узлов (подключичных, подмышечных, подлопаточных), гистологическая форма опухоли, степень злокачественности. Ввиду того, что в пожилом и старческом возрасте, почти у всех пациенток имеется сопутствующая патология, которая в некоторых случаях и выступает в роли причины смерти, нами выделена отдельная болезнь специфическая выживаемость. Оценка факторов, прогнозирующих показатели выживаемости, является важным составляющим в оценке лечения рака молочной железы.

**Abstract:** The presented scientific article discusses the factors of prognosis of general, relapse-free and disease-specific survival in patients with breast cancer in the elderly and senile. According to the authors, every year around the world for the first time an increasing number of elderly and senile patients are diagnosed with breast cancer. In the elderly and senile age, there are features of the clinical course of breast cancer due to the low metabolism of the body, the state of menopause, which is reflected in the slow growth and progression of the tumor, however, the prognosis factors do not differ from the category of patients under the age of 60 years. The main factors in the prognosis of survival are the size of the primary tumor, the degree of damage to regional lymph nodes (subclavian, axillary, subscapular), the histological form of the tumor, and the degree of malignancy. Due to the fact that in elderly and senile age, almost all patients have a concomitant pathology, which in some cases acts as the cause of death, we identified a specific disease specific survival. Evaluation of factors predicting survival rates is an important component in evaluating the treatment of breast cancer.

*Ключевые слова:* Рак молочной железы, прогностические факторы, выживаемость, пожилой и старческий возраст.

*Key words:* Breast cancer, prognostic factors, survival, elderly and senile age.

**Актуальность:** В 2018 году официально во всем мире зарегистрирован 2 088 849 больных женщин, обратившихся в медицинские учреждения по поводу рака молочной железы впервые. Онкологические заболевания занимают большой процент в общем показателе смертности от всех заболеваний, среди которых рак молочной железы одна из основных причин смертности. Рак молочной железы встречается наиболее часто и занимает около 35 % от всех онкологических заболеваний [1 - 9]. С возрастом частота диагностирования рака молочной железы снижается, несмотря на это, рак молочной железы в пожилом и старческом возрасте имеет тенденцию к росту [9 - 19]. Клинические протоколы, которые

бы соответствовали требованиям относительно пожилого и старческого возраста больных, по данным международного сообщества геронтологической онкологии не разработаны в настоящее время [20 - 21]. Во всем мире подобная ситуация способствует заинтересованности онкологов в развитии работ в данном направлении. В пожилом и старческом возрасте у всех пациенток имеется одно или более сопутствующих заболеваний. Сопутствующая патология влияет на выбор лечения. В пожилом и старческом возрасте организм претерпевает изменения, которые проявляются в снижении скорости обмена веществ, иммунного ответа [21 - 27].



**Цель исследования:** оценить влияние размера опухоли, степени поражения регионарных лимфатических узлов, гистологической формы опухоли и степени злокачественности на общую, безрецидивную и специфическую болезни 3 и 5 летнюю выживаемость.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный и проспективный анализ историй болезни пациенток пожилого и старческого возраста. Общее количество пациенток составило 177 человек, 131 человек или 74 % – пожилого возраста и 46 человек или 26 % - старческого возраста, средний возраст пациенток составил 69,8 ± 6,7 лет. Расчеты проведены в программе СПСС статистика, с помощью оценки выживаемости по Каплану – Мейеру.

**Результаты и обсуждения:**

Размер опухоли отражает время обращения пациенток и скорость роста опухоли. Во избежание статистических ошибок 3 пациентки с размером опухоли pT1 (до 2 см) исключены из исследования. Общая выживаемость у пациенток pT2 3 летняя 95 %, 5 летняя 53,5 %, P = <0,05, pT3 3 летняя 80 %, 5 летняя 47,5 %, P = <0,05, pT4 3 летняя 58 %, 5 летняя 11,4 %, P = <0,05. Безрецидивная выживаемость у пациенток pT2 3 летняя 97 %, 5 летняя 94,9 %, P = 0,02, pT3 3 летняя 95 %, 5 летняя 95 %, P = 0,02, pT4 3 летняя 77,1 %, 5 летняя 77,1 %, P = 0,02. Общая выживаемость специфическая болезни у пациенток pT2 3 летняя 95 %, 5 летняя 88,9 %, P = 0,04, pT3 3 летняя 85 %, 5 летняя 82,5 %, P = 0,04, pT4 3 летняя 62 %, 5 летняя 45,7 %, P = 0,04. Данные отражены в таблице 1 и на рисунках 1 и 2.

Таблица 1

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА ОПУХОЛИ (pT) НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ**

Критерий pT	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
<b>Общая выживаемость</b>				
pT2	99	95 (3,2)	53,5 (6)	Менее 0,05
pT3	40	80 (4,8)	47,5 (8,8)	Менее 0,05
pT4	35	58 (2,3)	11,4 (7,5)	Менее 0,05
<b>Безрецидивная выживаемость</b>				
pT2	99	97 (3,3)	94,9 (2,5)	0,002
pT3	40	95 (4,3)	95 (4,3)	0,002
pT4	35	77,1 (5,4)	77,1 (5,4)	0,002
<b>Общая выживаемость специфическая болезни</b>				
pT2	99	95 (3,8)	88,9 (5,4)	0,04
pT3	40	85 (5,9)	82,5 (6,8)	0,04
pT4	35	62 (7,2)	45,7 (9)	0,04

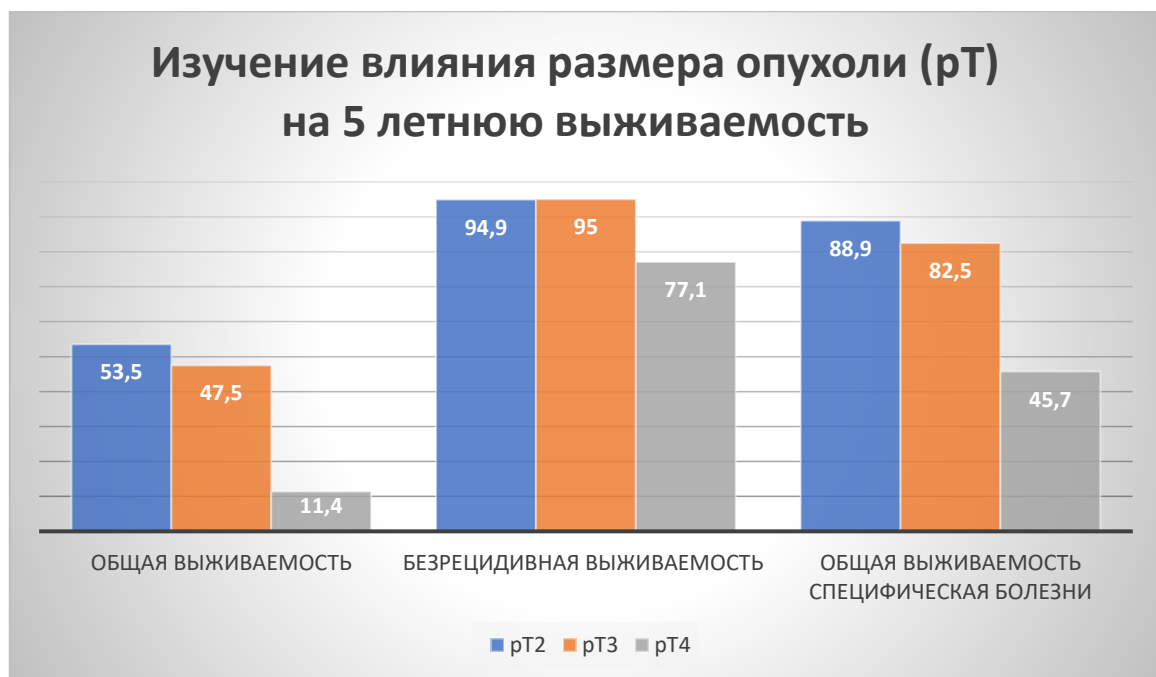


Рисунок 1

## Изучение влияния размера опухоли (pT) на 3 летнюю выживаемость

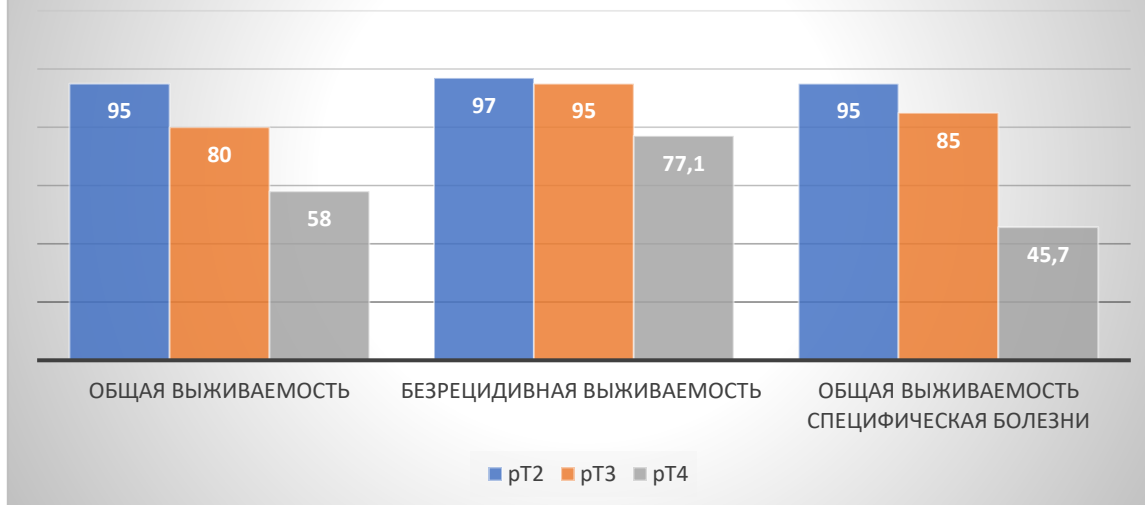


Рисунок 2

Общая выживаемость у пациенток pN03 летняя 90 %, 5 летняя 51,8 %, P = 0,004, pN13 летняя 75 %, 5 летняя 39,3 %, P = 0,004, pN23 летняя 78 %, 5 летняя 20 %, P = 0,004, pN33 летняя 70 %, 5 летняя 63,6 %, P = 0,004. Безрецидивная выживаемость у пациенток pN03 летняя 95,3 %, 5 летняя 95,3 %, P = 0,02, pN13 летняя 91,8 %, 5 летняя 91,8 %, P = 0,02, pN23 летняя 75 %, 5 летняя 75 %, P = 0,02, pN33

летняя 90,9 %, 5 летняя 90,9 %, P = 0,02. Общая выживаемость специфическая болезни у пациенток pN03 летняя 88 %, 5 летняя 84,7 %, P = 0,1, pN13 летняя 80 %, 5 летняя 75,4 %, P = 0,04, pN23 летняя 78 %, 5 летняя 65 %, P = 0,05, pN33 летняя 85%, 5 летняя 81,8 %, P = 0,1. Данные отражены в таблице 2 и на рисунках 3 и 4.

Таблица 2

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КРИТЕРИЯ ПОРАЖЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ (pN) НА 3 И 5 ЛЕТнюю ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Критерий pN	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
<b>Общая выживаемость</b>				
pN0	85	90 (6)	51,8 (4,9)	0,004
pN1	61	75 (4)	39,3 (3,9)	0,004
pN2	20	78 (4)	20 (3,8)	0,004
pN3	11	70 (4)	63,6 (3,7)	0,004
<b>Безрецидивная выживаемость</b>				
pN0	85	95,3 (5,8)	95,3 (5,8)	0,02
pN1	61	91,8 (5,6)	91,8 (5,6)	0,02
pN2	20	75 (4,8)	75 (4,8)	0,02
pN3	11	90,9 (4,6)	90,9 (4,6)	0,02
<b>Общая выживаемость специфическая болезни</b>				
pN0	85	88 (4)	84,7 (5,5)	0,1
pN1	61	80 (4,3)	75,4 (4,8)	0,04
pN2	20	78 (4,2)	65 (4,7)	0,05
pN3	11	85 (3,9)	81,8 (4,1)	0,1

### Изучение влияния критерия поражения регионарных лимфатических узлов (pN) на 5 летнюю выживаемость

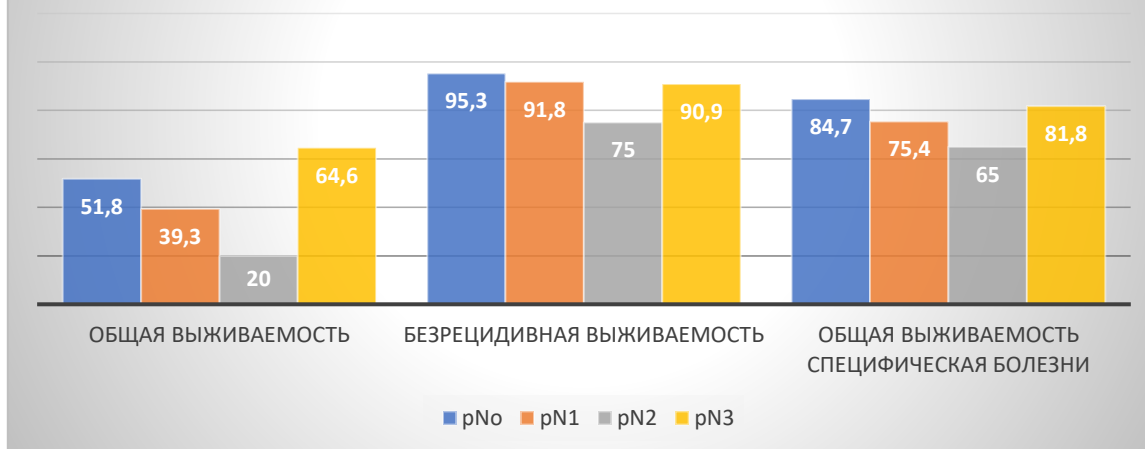


Рисунок 3

### Изучение влияния критерия поражения регионарных лимфатических узлов (pN) на 3 летнюю выживаемость

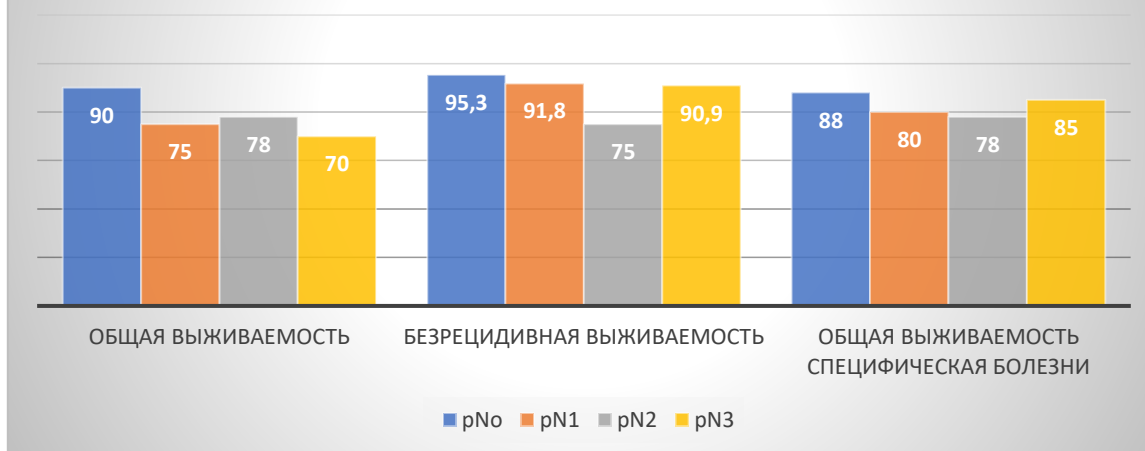


Рисунок 4

Наиболее распространенные гистологические формы рака молочной железы протоковый инфильтрирующий и дольковый инфильтрирующий рак молочной железы, остальные редкие гистологические формы объединены в группу другие формы. Общая выживаемость при протоковом инфильтрирующем раке 3 летняя составила 74 %, 5 летняя составила 53,8 %,  $p = 0,5$ , дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 68 %, 5 летняя 39,6 %,  $p = 0,5$ , другие формы дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 72 %, 5 летняя 46,1 %,  $p = 0,5$ . Безрецидивная выживаемость при протоковом инфильтрирующем раке 3 летняя

составила 92,3 %, 5 летняя составила 92,3 %,  $p = 0,9$ , дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 91,1 %, 5 летняя 91,1 %,  $p = 0,9$ , другие формы дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 91,6 %, 5 летняя 91,6 %,  $p = 0,9$ . Общая специфическая болезни выживаемость при протоковом инфильтрирующем раке 3 летняя составила 88,3 %, 5 летняя составила 84,6 %,  $p = 0,6$ , дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 80 %, 5 летняя 75,2 %,  $p = 0,6$ , другие формы дольковый инфильтрирующий рак 3 летняя 89 %, 5 летняя 83,3 %,  $p = 0,6$ . Данные отражены в таблице 3 и на рисунках 5 и 6.

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ОПУХОЛИ НА 3 И 5 ЛЕТНЮЮ  
ВЫЖИВАЕМОСТЬ**

Гистологическая форма	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
<b>Общая выживаемость</b>				
Протоковый инфильтрирующий	52	74 (3,7)	53,8 (4,2)	0,5
Дольковый инфильтрирующий	101	68 (4,1)	39,6 (3,5)	0,5
Другие формы	24	72 (4,7)	46,1 (3,3)	0,5
<b>Безрецидивная выживаемость</b>				
Протоковый инфильтрирующий	52	92,3 (5,4)	92,3 (5,4)	0,9
Дольковый инфильтрирующий	101	91,1 (5,3)	91,1 (5,3)	0,9
Другие формы	24	91,6 (4,4)	91,6 (4,4)	0,9
<b>Общая выживаемость специфическая болезни</b>				
Протоковый инфильтрирующий	52	88 (3,7)	84,6 (5,2)	0,6
Дольковый инфильтрирующий	101	80 (4,1)	75,2 (4,3)	0,6
Другие формы	24	89 (4,6)	83,3 (4,4)	0,6

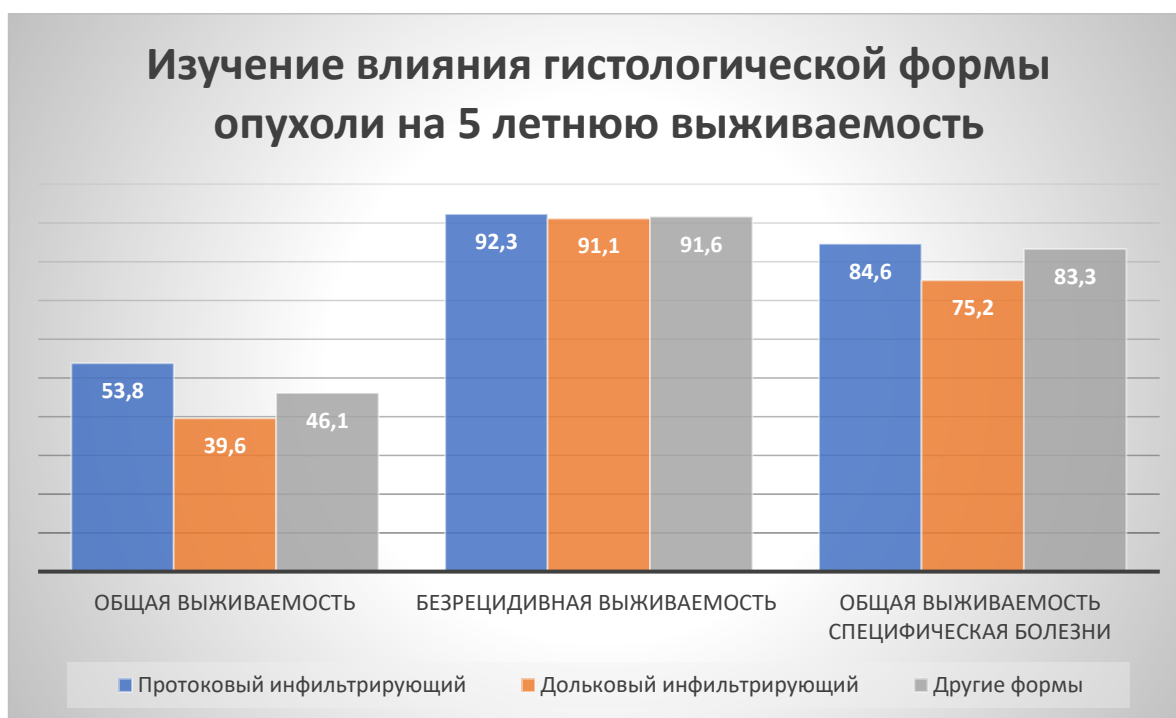


Рисунок 5

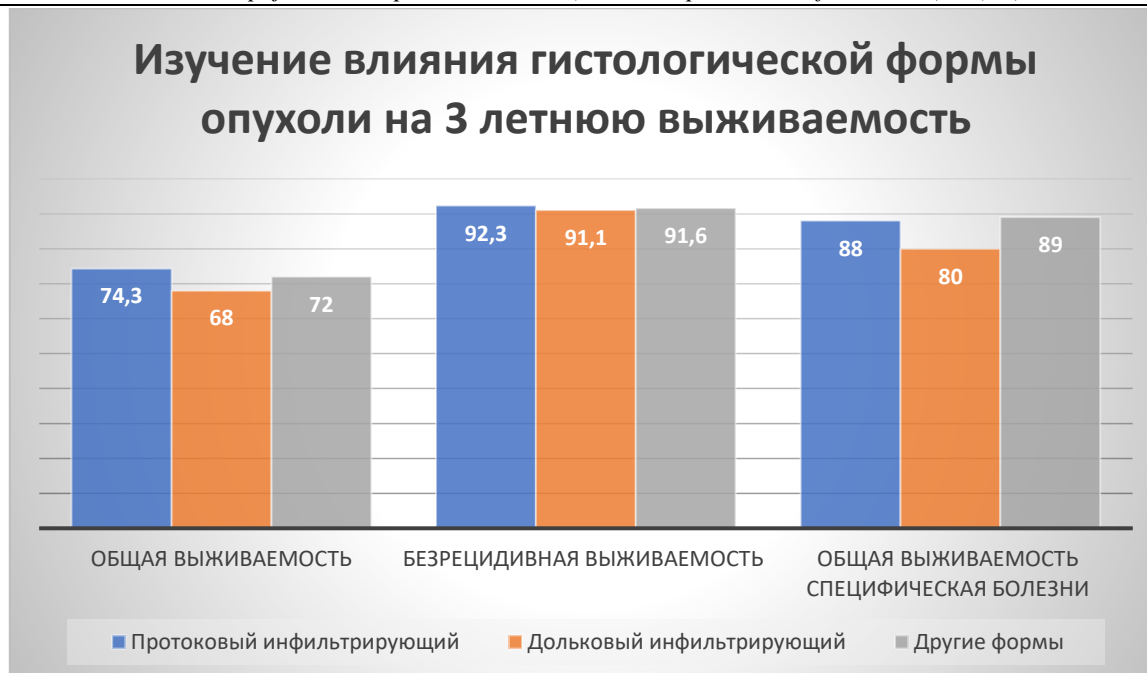


Рисунок 6

Наиболее часто встречалась умеренная и высокая степень злокачественности. Высоко дифференцированный рак молочной железы с низкой степенью злокачественности G1 и не дифференцируемый рак молочной железы Gx исключен из расчетов в связи с низким уровнем достоверности, так как на каждую из групп приходилось 4 и 3 пациентки соответственно. Общая выживаемость при умеренной степени злокачественности 3 летняя 85 %, 5 летняя 46,2 %,  $p = 0,004$ . При высокой степени злокачественности

3 летняя 52 %, 5 летняя 14,3 %,  $p = 0,004$ . Безрецидивная выживаемость при умеренной степени злокачественности 3 летняя 95 %, 5 летняя 92,3 %,  $p = 0,1$ . При высокой степени злокачественности 3 летняя 87 %, 5 летняя 78,6 %,  $p = 0,1$ . Общая выживаемость специфическая болезни при умеренной степени злокачественности 3 летняя 90 %, 5 летняя 80,1 %,  $p = 0,04$ . При высокой степени злокачественности 3 летняя 60 %, 5 летняя 57,1 %,  $p = 0,04$ . Данные отражены в таблице 4 и на рисунках 7 и 8.

Таблица 4

#### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Степень злокачественности G	Абсолютное число	3 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	5 летняя выживаемость % (стандартная ошибка)	P
<b>Общая выживаемость</b>				
G2 умеренная	156	85 (4,3)	46,2 (3)	0,004
G3 высокая	14	52 (3,1)	14,3 (3)	0,004
<b>Безрецидивная выживаемость</b>				
G2 умеренная	156	95 (2,3)	92,3 (3,3)	0,1
G3 высокая	14	87 (3,4)	78,6 (2,4)	0,1
<b>Общая выживаемость специфическая болезни</b>				
G2 умеренная	156	90 (5,1)	80,1 (4,8)	0,04
G3 высокая	14	60 (5,6)	57,1 (1,5)	0,04

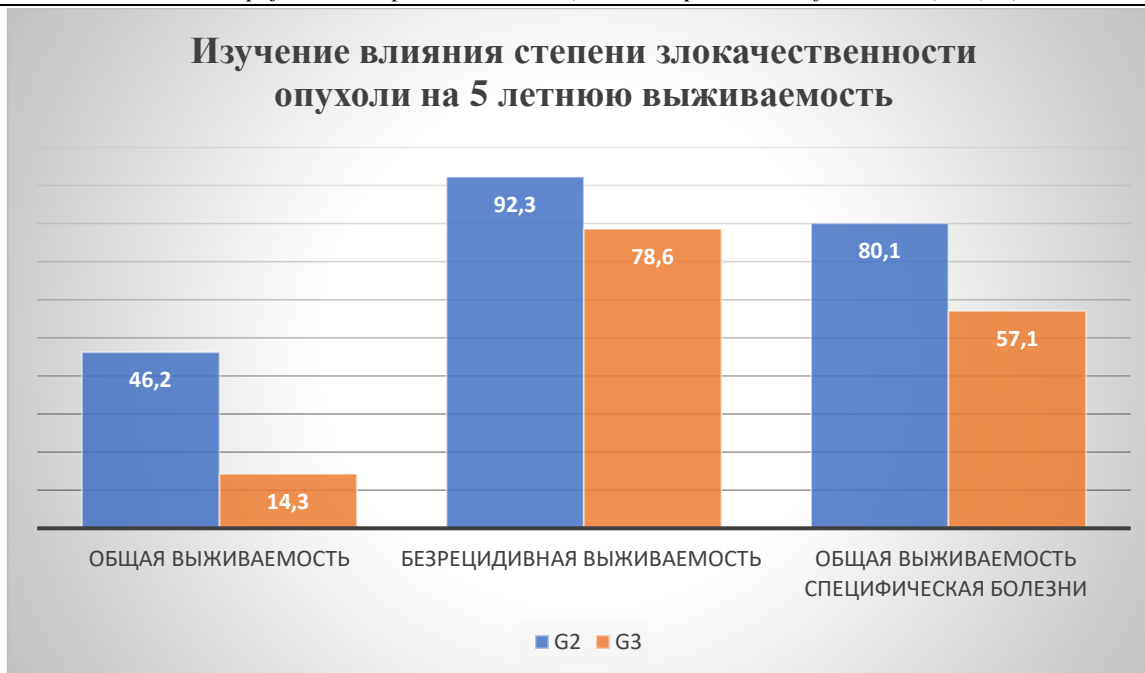


Рисунок 7



Рисунок 8

**Заключение:** Увеличение размера опухоли способствует снижению общей, безрецидивной и болезни специфической выживаемости. Степень поражения регионарных лимфатических узлов также способствует плохому прогнозу относительно общей, безрецидивной и болезни специфической выживаемости, однако при pN3 выживаемость выше, чем при менее обширном поражении регионарных лимфатических узлов, что вероятно не отражает истинного положения, ввиду малого количества пациентов. При протоковом инфильтрирующем раке молочной железы более благоприятные прогнозы относительно общей, безрецидивной и болезни специфической выживаемости, чем при дольковом

инфильтрирующем раке молочной железы. Высокая степень злокачественности имеет менее благоприятные прогнозы общей, безрецидивной и болезни специфической выживаемости.

#### Литература

1. Tayyem R.F. et al. Nutrient intake patterns and breast cancer risk among Jordanian women: a case-control study – *Epidemiology and health* – 2019 – Vol 41
2. Dae H. K. et al. Gastric metastasis from invasive lobular breast cancer, mimicking primary gastric cancer: A case report – *Medicine* – 2018 – Vol 97 - № 13

3. Fan Z. et al. Ultrasound combined with fine needle aspiration cytology for the assessment of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer – *Medicine* – 2018 – Vol 97 - № 7 – P 1 – 4
4. Воротников В. В. Клинико-морфологические особенности и лечение операбельного рака молочной железы у пожилых (>65 лет) женщин. Автореферат на соискание степени кандидата медицинских наук. 2016 г. с 3.
5. Hannah R. Brewer et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure - *Breast Cancer Research and Treatment* – 2017 P 193 – 200
6. Апсаликов Б.А. и др. Частота мутаций гена TP53 в регионе радиэкологического неблагополучия, как фактор риска развития рака молочной железы - *Онкология и радиология Казахстана* – 2016 - № 1 – с 34 – 37
7. Савхатова А. Д. Лучевая терапия рака молочной железы - *Онкология и радиология Казахстана* – 2015 - № 4 – с 22 – 25
8. Всемирная Организация Здравоохранения. Информационный бюллетень. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>. 2017
9. Anis Haddad et al. Breast diseases in women over the age of 65 in Monastir, Tunisia – *Pan African medical journal* – 2018– Vol 31 - № 67
10. Olivia Le Saux et al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives – *Dovepress: Clinical Interventions in Aging* – 2015 - № 10 –P 157 – 174
11. Jasmeet C Singh et al. Effect of age on drug metabolism in women with breast cancer - *Author manuscript* – 2015 – Vol 11 - №5 – P 757 – 766
12. Смирнова О.В. и др. Эволюция представлений о тройном негативном раке молочной железы: от биологии опухоли к современному лекарственному лечению – *Злокачественные опухоли* – 2017 - № 1 – с 5 – 17
13. Хоров А.О. и др. Хирургические подходы к лечению рака молочной железы – *Актуальные проблемы медицины* – 2017 – с 948 – 951
14. Рябчиков Д. А. и др. Современные методы лечения рака молочной железы у пожилых - *Обзоры литературы* – 2017 – Том 16 - № 3 – с 24 – 31
15. Стрюков Д. А. и др. Особенности лечения рака молочной железы в пожилом и старческом возрасте – *Украинский морфологический альманах* – 2017 – Том 14 - № 3 – 4 – с 54 – 61
16. Лесько К. А. и др. Проблемы выбора стратегии скрининга рака молочной железы у женщин старших возрастных групп - *Злокачественные опухоли* – 2017 – Том 7 - № 3 – с 5 – 12
17. Sheng C. Knockdown of Ran GTPase expression inhibits the proliferation and migration of breast cancer cells – *Molecular medicine report* – 2018
18. Haricharan S. et al. STAT signaling in mammary gland differentiation, cell survival and tumorigenesis – *Molecular Cell Endocrinology* – 2014 – Vol 38 - № 2 – P 560 – 569
19. Shi A. et al. The status of STAT3 and STAT5 in human breast atypical ductal hyperplasia - *PLOS One* – 2015 – Vol 10 - № 7 – P 1 – 13
20. Jeffers A. M. et al. Breast cancer risk and mammographic density assessed with semi-automated and fully automated methods and BI-RADS – *Radiology* – 2017 – Vol 282 - № 2 – P 348– 55
21. Keller B. M. et al. Associations between breast density and a panel of single nucleotide polymorphisms linked to breast cancer risk: a cohort study with digital mammography - *BMC Cancer* – 2015 - №15- P 143
22. Clauser P. et al. Management of atypical lobular hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, and lobular carcinoma in situ - *Expert Review Anticancer Therapy* – 2016 – Vol 6 - № 335 - P 46
23. Visscher D. W. et al. Clinicopathologic features of breast cancers that develop in women with previous benign breast disease – *Cancer* - 2016 – Vol 122 - № 3 – P 378– 85
24. Tice J.A. et al. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer – *Journal of Clinical Oncology* – 2015 – Vol 33 № 31 – P 37– 43
25. Kish J. K. Real-world evidence analysis of palbociclib prescribing patterns for patients with advanced/metastatic breast cancer treated in community oncology practice in the USA one-year post approval – *Breast cancer research* – 2018 – P 1 – 8
26. Bihong T. C. et al. Assessing brain volume changes in older women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a brain magnetic resonance imaging pilot study - *Breast cancer research* – 2018 – P 1 – 11
27. Mandelblatt J.S. et al. Cognitive effects of cancer systemic therapy: implications for the care of older patients and survivors – *Journal of Clinical Oncology* – 2014 – Vol 32 - № 24 – P 1 – 11

**Markovska I.V.**Assistant of the department of Dentistry  
Kharkiv National Medical University**Sokolova I.I.**Doctor of medicine, professor  
Kharkiv National Medical University**DYNAMICS OF DENTAL STATUS OF PATIENTS EXPOSED TO NON-IONIZING LOW-FREQUENCY ELECTROMAGNETIC RADIATION OF INDUSTRIAL FREQUENCY (70 KHZ)****ДИНАМІКА СТОМАТОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПІДДАЮТЬСЯ ВПЛИВУ НЕІОНІЗУЮЧОГО НИЗЬКОЧАСТОТНОГО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ПРОМИСЛОВОЇ ЧАСТОТИ (70КГЦ)**

**Анотація.** Вивчена динаміка стоматологічного статусу 65 пацієнтів, які піддаються впливу неіонізуючого низькочастотного електромагнітного випромінювання промислової частоти (70 кГц). Проведене в рамках дослідження моніторингу стоматологічної захворюваності, вивчення основних індексів, які характеризують стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, загальний стан порожнини рота у робітників пресово-зварювального цеху Харківського тракторного заводу, свідчать про високу частоту виникнення основних стоматологічних захворювань.

**Abstract.** Dynamics of dental status of 65 patients exposed to non-ionizing low-frequency electromagnetic radiation of industrial frequency (70 kHz) was studied. Conducted in the framework of the study of dental disease monitoring, the study of the main indices that characterize the state of solid tissues of teeth, periodontal tissues, the general condition of the oral cavity in workers of the press-welding shop of Kharkov Tractor Plant, indicate the high frequency of occurrence of major dental diseases.

*Ключові слова:* стоматологічний стан, електромагнітне випромінювання, тканини пародонту, тверді тканини зуба.

*Key words:* dental condition, electromagnetic radiation, periodontal tissue, hard tooth tissue.

**Постановка проблеми.** В останні роки стоматологи відзначають різні прояви негативного впливу електромагнітних полів на органи і тканини порожнини рота [1]. Виникнення захворювання характеризується порушенням мінерального обміну в твердих тканинах зубів, гіперестезією, виникненням клиновидних дефектів, ерозій емалі, появою вогнищ демінералізації, змінами з боку слизової оболонки рота у вигляді гінгівітів, гіпосалівацією [2]. Особливо це стосується робітників, які на виробництвах піддаються впливу різноманітних професійних факторів, зокрема впливу електромагнітного випромінювання змінним електричним полем низької частоти.

Тому, актуальним завданням сучасної стоматології, є контроль стану ротової рідини і твердих тканин зубів у осіб, що працюють під впливом електромагнітного випромінювання, як на донозологічному рівні, так і на етапі клінічних проявів захворювань [3].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Всебічне вивчення механізмів несприятливого впливу неіонізуючого випромінювання на системне і стоматологічне здоров'я є актуальною проблемою сучасної медицини і стоматології [4], що знаходить відображення в структурі класифікатора МКБ-10, де вплив випромінювання різної етіології на стан твердих тканин зубів розглядається в класах XI (K.03.81 - зміни емалі, обумовлені опроміненням) і XX (W90 - вплив неіонізуючого випромінювання). Відомо, що екологічні шкідливі фактори, зокрема іонізуюче та неіонізуюче випромінювання, забруднення довкілля шкідливими хімічними факторами знижують резервні можливості

організму, пригнічують захисні реакції, підвищують напруженість адаптивних реакцій [5,6].

Протягом останніх років стоматологи визначають зміни тканин порожнини рота у осіб, які знаходяться під впливом іонізуючого та неіонізуючого електромагнітного випромінювання [7,8,9].

Деякі автори ротову порожнину розглядають як специфічну екосистему зі складними різноманітними зв'язками [7]. У здорової людини мікробіом ротової порожнини та активність антибактеріальної системи знаходяться в стані динамічної рівноваги.

За умов впливу несприятливих факторів довкілля, зокрема електромагнітного випромінювання, в ротовій порожнині створюються умови для розмноження патогенної мікрофлори, що може призвести до розвитку різноманітних патологічних процесів [10].

**Не вирішені раніше частини загальної проблеми.** В доступній науковій літературі немає даних щодо вивчення змін тканин порожнини рота людей, які піддаються впливу електромагнітного випромінювання низької промислової частоти.

**Формулювання мети статті.** Моніторинг стоматологічної захворюваності, вивчення основних індексів, які характеризують стан твердих тканин зубів, тканин пародонту, загальний стан порожнини рота у робітників пресово-зварювального цеху Харківського тракторного заводу, які працюють в умовах впливу неіонізуючого низькочастотного електромагнітного випромінювання.



**Виклад основного матеріалу.** Серед обстежуваних 38,5% склали жінки, 61,5% чоловіки. Середній вік працівників пресово-зварювального цеху ХТЗ, що беруть участь в дослідженні, становив 43 роки. Поширеність каріозних змін зубів склала 100%, тобто кожен співробітник на момент огляду потребував лікуванні 1,6 зуба з приводу карієсу зубів або його ускладнень. Дані аналізу амбулаторних карт показав, що найбільш частою причиною звернення серед каріозної патології був неускладнений карієс зубів - 81,9%, частота ускладненого карієсу зубів склала 18,1% (пульпіт 10,2%, періодонтит 7,9%). Аналіз індексу інтенсивності карієсу зубів (КПУ) показав, що середні значення індексу КПУ склали 13,2 од. За оцінними критеріями ВООЗ [11], для вікової групи 33-44 роки, даний показник інтенсивності за індексом КПУз відповідає «високого рівня». У контрольній групі науково-технічних працівників середнє значення КПУ було значно нижче 6,8 од.

За структурою індексу КПУ - 26,3% становили вилучені зуби, 42,4% пломбовані, 17,1% зуби під штучними коронками і 14,2% каріозні зуби. Серед запломбованих зубів більше половини (62,4%) були ліковані з приводу ускладненого карієсу. Каріозні зуби в 37,5% випадків мали періодонтальні ускладнення, у вигляді деструктивних змін в кістковій тканині щелеп і вимагали серйозного ендодонтичного лікування. У контрольній групі структура уражень була іншою - 55,5% запломбованих зубів, 3,5% - віддалені зуби, 21,4% склали зуби під штучними коронками, 9,8% - ураження карієсом.

У багатьох співробітників старше 45 років відмічено сильне руйнування коронок зубів, так складова «К» в індексі інтенсивності карієсу зубів у 79,2% випадків вимагала серйозного відновлення коронок зруйнованих зубів, в більш ранньому віковому періоді, до 45 років, що становить «К» і відновлююче лікування потрібно в тільки 58,1% випадків. Гендерний аналіз інтенсивності карієсу зубів виявив, що індекс КПУ зубів у жінок значно вище за рахунок складових, «П» і зуби під штучними коронками. Середнє значення індексу КПУз жінок становило 15,2 і по структурі - 19,1% становили вилучені зуби, 47,0% пломбовані, 27,1% зуби під штучними коронками і 6,8% каріозні зуби. Середнє значення індексу КПУз чоловіків становило 13,8% і за структурою - 31,8% становили віддалені зуби, 38,0% пломбовані, 17,4% зуби під штучними коронками і 12,8% каріозні зуби. Гендерний аналіз показав, що у пацієнтів різної статі істотно розрізняються частота і характер ураженості карієсом зубів. Серед пацієнтів чоловічої статі частіше зустрічається пульпіт. На момент огляду 51,9% пацієнтів чоловічої статі мали симптоми пульпіту. На частку неускладненого карієсу на момент звернення доводилося 39,0%, періодонтиту - 9,1%. У жінок за зверненнями розподіл каріозної патології виглядала наступним чином: 62,1% - неускладнений карієс, пульпіт - 29,6% і періодонтит - 8,3%.

Так само були визначені некаріозні ураження твердих тканин зубів, такі як патологічна стертість, клиновидні дефекти, гіпоплазія емалі.

Патологічна стертість в досліджуваній групі чоловіків склала 47,8%, у жінок 43,8%, що набагато вище показників контрольної групи 17,6%.

Клиновидні дефекти були діагностовані у 27,3% чоловіків і 24,4% жінок основної групи, в контрольній групі цей показник склав 8,5%.

Гіпоплазія емалі відзначалася у 12,4% чоловіків і 7,8% жінок, в контрольній групі 4,2%.

Так само у робочих пресово-зварювального цеху виявлено нижчий рівень гігієни в порівнянні з контрольною групою за індексом ОНІ-S.

Проведений аналіз показав, що поширеність карієсу має залежність від віку співробітників пресово-зварювального цеху. Звертає увагу той факт, що зі збільшенням віку різко знижується поширеність і характер каріозних руйнувань зубів. Так, у віковій групі до 45 років поширеність неускладненого карієсу зубів склала 81,9%, після 45 і старше - 69,5%. Найбільш імовірною причиною таких даних є те, що зі збільшенням віку зростає частка пацієнтів, що мають віддалені зуби. Так, у віковій групі до 45 років віддалені зуби реєструвалися у 90% пацієнтів, у віці після 45 років, за отриманими даними, в 100% випадків були зуби, видалені з приводу карієсу або пародонтиту. Гендерний аналіз виявив, що у чоловіків коефіцієнт співвідношення збереження зубів і їх видалення відповідає 1/5, що нижче, ніж у жінок (1/3).

Таким чином, в ході вивчення захворюваності карієсом за даними стоматологічного обстеження співробітників пресово-зварювального цеху ХТЗ виявлено, що поширеність каріозних руйнувань досягає 100%. В середньому поражає 1,6 зуба на кожного співробітника, хто звернувся. Карієс зубів обстежених співробітників, характеризується високою інтенсивністю і має виражену залежність від віку і статі. Отримані дані говорять про необхідність організації стоматологічної допомоги активного характеру. В ході планування і впровадження планової санації та диспансеризації необхідно враховувати вікові та гендерні фактори, що визначають високу захворюваність каріозної патологією співробітників.

Є кореляційний залежність між рівнем гігієни порожнини рота і стажем роботи. Так само у основної групи досліджуваних за даними індексу РМА виявлені більш виражені запальні зміни в тканинах пародонта в порівнянні з контрольною групою. При оцінці індексу СРІТН у робочих пресово-зварювального цеху ХТЗ групі зі стажем роботи до 5 років відсоток здорових секстантів склав 46,7%, в групах зі стажем роботи від 5 до 10 років - 31,5%, в групі зі стажем більше 10 років відповідно 17,6%. У контрольній групі відсоток здорових секстантів склав 56,4%. Показники індексів ОНІ-S, РМА і СРІТН представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**РІВЕНЬ ГІГІЄНИ ПОРОЖНИНИ РОТА І СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТА У РОБІТНИКІВ  
ПРЕСОВО-ЗВАРЮВАЛЬНОГО ЦЕХУ ХТЗ І В КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ.**

Групи дослідження		Стаж роботи до 5 років	Стаж роботи від 5 до 10 років	Стаж роботи понад 10 років	Контрольна група
Індекси					
ОHI-S		1,31	1,85	2,2	1,43
РМА	Легкий ступінь	85,1%	44,1%	29,7%	58,60%
	Середній ступінь	14,5%	21,2%	28,3%	22,7%
	Важкий ступінь	0,8%	4,7%	7,7%	1,9%
СРІТН	Глибина пародонтальних кишень від 4 до 5 мм	10,4%	18,6%	22,3%	9,3%
	Глибина пародонтальних кишень більше 6 мм	0,71%	3,52%	7,7%	1,6%
	Відсоток здорових сектантів	46,7%	31,5%	17,6%	56,4%

За даними нашого дослідження у 85,6% робочих діагностовано захворювання СОПР. Це набагато перевищило поширеність захворювань СОПР в контрольній групі 27,4%. Провідне місце в групі захворювань СОПР у робочих виробництва зайняв хейліт 65,6%, РАС діагностований в 32,5% випадків і червоний плоский лишай (КПЛ) в 9,7%

випадків. У контрольній групі частота народження даних захворювань склала відповідно 28,5%, 3,6%, 0,6%. Дані про поширеність захворювань СОПР у робочих пресуван-зварювального цеху в залежності від стажу роботи представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

**ПОШИРЕНІСТЬ ЗАХВОРЮВАНЬ СОПР І ЧЕРВОНОЇ ОБЛЯМІВКИ ГУБ У РОБОЧИХ  
ПРЕСУВАН-ЗВАРЮВАЛЬНОГО ЦЕХУ.**

Групи дослідження	Стаж роботи до 5 років	Стаж роботи від 5 до 10 років	Стаж роботи понад 10 років	Контрольна група
Захворювання				
РАС	5,9%	10,8%	27,8%	2,7%
Хейліт	22,8%	27,6%	53,3%	18,7%
КПЛ	1,2%	1,9%	9,1%	0,7%

Виявлено більш виражені запальні зміни в пародонті (за індексом РМА 48,3%), висока поширеність захворювань слизової оболонки рота у робітників пресово-зварювального цеху (у 85,6%). У структурі захворювань слизової оболонки рота переважали афтозний стоматит (32,5% випадків).

**Висновки.** Таким чином, в організованих колективі працівників промислового підприємства, відзначається високий рівень поширеності та інтенсивності захворювань СОПР і пародонта. Специфічними патологіями зубощелепної системи для працівників промислових підприємств є: підвищена стертість зубів, ерозія зубів, підвищення електровозбудимості пульпи зі збільшенням стажу роботи. Також відзначається досить великий відсоток запальних захворювань пародонту. Основні причинні фактори такого стану справ вказують на шкідливе виробництво, часті стреси, швидку стомлюваність, куріння, вживання алкоголю, на неповноцінне харчування працівників промислових підприємств, неспроможність, а часом і відсутність профілактично-гігієнічних

заходів, спрямованих на підтримку стоматологічного здоров'я працівників промислових підприємств.

**Посилання:**

1. Влияние электромагнитного излучения ПЭВМ на состав и структуру ротовой жидкости карисорезистентных лиц / М. А.Борисенко, А. Н. Питаева, В. В. Седельников, Л. М. Ломиашвили. // Институт стоматологии. – 2005. – №1. – С. 101–102.
2. Влияние электромагнитного излучения мобильного телефона на соматогенез птиц. / [И. Л. Якименко, Д. Хеншель, Е. П. Сидорик та ін.]. // ISSN1025-6415. Доклад Национальной академии наук Украины. – 2011. – №1. – С. 146–151.
3. Васильева Н.А. Влияние электромагнитного излучения компьютера на состояние ротовой жидкости и твердых тканей зубов человека (клинико-экспериментальное исследование); автореф. на соискание ученой степени к.мед.н., 14.01.14-стоматология. Пермь. - 2016. -24 с.

4. Ронь Г. И. Ксеростомия / Г. И. Ронь. – Екатеринбург: ООО "Преминум Пресс", 2008. – 136 с.
5. Наконечна О.А., Маракушин Д.І, Жернова М.С., Андросов Є.Д. Спосіб профілактики й корекції імунної недостатності в робітників виробництва простих полієфірів. Патент на корисну модель №104453; заявл.28.09.2015; опубл.25.01.2016.
6. Silva Andrade A. Et al. Evaluation of stress biomarkers and electrolytes in saliva of patients undergoing fixed orthodontic treatment // Minevra Stomatologica.-2018; 67(4):172-8.
7. Е.В. Ипатова, В.П. Зеновский, А.Г. Дьячкова Особенности местного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта у жителей Европейского севера //Экология человека. -2007. - №4. – С.10-12.
8. Васильева Н.А. Влияние электромагнитного излучения компьютера на состояние ротовой жидкости и твердых тканей зубов человека (клинико-экспериментальное исследование); автореф. на соискание ученой степени к.мед.н., 14.01.14-стоматология. Пермь. - 2016. -24 с.
9. Aydogan F. Et al. The effect of 2100 MHz radiofrequency radiation of a 3G mobile phone on parotid gland of rats //Am J Otolaryngol. -2015. Jan-Feb.;36(1):39-46.
10. Палійчук І.В. Роль мікробіоценозу ротової порожнини та факторів місцевого імунітету в патогенезі розвитку протезного стоматиту //Современная стоматология. – 2015. -№3. – С.90-93.
11. Руководство по методам регистрации стоматологического статуса населения. / ВОЗ. - Женева, 1995. - 28 с.

УДК: 616.314.2-007.2-089.23-089.843-76

*Mirchuk B. M.*

*doctor of medicine*

*Lviv national medical University named after Danil Galitsky*

*Maksymov Ja. V.*

*Zaporizhzhya state medical University*

#### **APPLICATION OF TEMPORARY DENTAL IMPLANTS AS SKELETAL SUPPORT IN ORTHODONTIC TREATMENT OF SECONDARY DEFORMITIES IN PATIENTS WITH DENTITION DEFECTS IN LATERAL AREAS**

*Mirchuk B. M.*

*d. med. n.,*

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

*Максимов Я. В.*

*Запорізький державний медичний університет*

#### **ЗАСТОСУВАННЯ ТИМЧАСОВИХ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТИВ В ЯКОСТІ СКЕЛЕТНОЇ ОПОРИ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ВТОРИННИХ ДЕФОРМАЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ РЯДІВ У БІЧНИХ ДІЛЯНКАХ**

**Abstract.** One of the most common complications of partial tooth loss is deformation of dental rows, accompanied by characteristic stable pathological morpho-functional changes in the dentofacial system, aesthetic, phonetic and functional disorders. It has been established that the frequency of dentoalveolar anomalies has a direct correlation with the degree of deformation of the dentofacial system, which, in turn, increases with an increase in the time a dentition defect is present.

**The objective of the work** is to increase the effectiveness of orthodontic treatment of secondary deformations in adult patients with dentition defects by using temporary dental implants as a skeletal support.

**Materials and methods.** During orthodontic treatment of 20 patients with dentition defects and secondary deformities, temporary one-component implants VKtemp from the national manufacturer VITAPLANT® were used as a skeletal support. When installing implants, surgical templates were used, which were made in a dental laboratory using equipment with CAD / CAM computer programs.

**Results.** Using the modified Fuss method, the location of the temporary dental implant in the area of the dentition defect and the location of the orthodontic element (bracket, ring, tube) on a plastic crown were determined. 2 weeks after implant placement, a plastic crown with an orthodontic element was cemented and the bracket system was fixed. Orthodontic treatment of secondary deformities was carried out according to the established diagnosis. In all cases, during orthodontic treatment, the stability of temporary implants was noted and their disintegration was not observed.

**Conclusions.** Temporary dental implants can be successfully used as an additional skeletal support during the orthodontic treatment of patients with defects in the dentition in the lateral areas. The manufacture and fixation of a plastic crown with an orthodontic element in a strictly calculated position provides a predicted force load for moving teeth that limit of dental rows.

**Анотація.** Одним з найбільш розповсюджених ускладнень часткової втрати зубів є деформації зубних рядів, які супроводжуються характерними стійкими патологічними морфо-функціональними змінами

зубощелепної системи, естетичними, фонетичними та функціональними порушеннями. Встановлено, що частота зубощелепних аномалій має прямий кореляційний зв'язок зі ступенем деформації зубощелепної системи, яка, в свою чергу, зростає зі збільшенням часу наявності дефекту зубного ряду.

**Мета.** Підвищити ефективність ортодонтичного лікування вторинних деформацій у дорослих пацієнтів з дефектами зубних рядів шляхом використання тимчасових дентальних імплантатів в якості скелетної опори.

**Матеріал і методи.** В якості скелетної опори під час ортодонтичного лікування 20 пацієнтів з дефектами зубних рядів і вторинними деформаціями застосовували тимчасові однокомпонентні імплантати VKtemp від національного виробника VITAPLANT®. При встановленні імплантатів використовували хірургічні шаблони, виготовлені у зуботехнічній лабораторії на обладнанні з комп'ютерними програмами CAD/CAM.

**Результати дослідження.** За допомогою модифікованого методу Фуса визначено місце встановлення тимчасового дентального імплантату у ділянці дефекту зубного ряду і розташування ортодонтичного елемента (брекет, кільце, трубка) на пластмасовій коронці. Через 2 тижні після встановлення імплантату цементували пластмасову коронку з ортодонтичним елементом і фіксували брекет-систему. Ортодонтичне лікування вторинних деформацій проводилось згідно встановленого діагнозу. У всіх випадках, протягом ортодонтичного лікування, відмічали стабільність тимчасових імплантатів і не спостерігали їх дезінтеграції.

**Висновки.** Тимчасові дентальні імплантати можуть успішно використовуватись в якості додаткової скелетної опори під час ортодонтичного лікування пацієнтів з дефектами зубних рядів у бічних ділянках. Виготовлення і фіксація пластмасової коронки з ортодонтичним елементом у чітко розрахованому положенні, забезпечує прогнозоване силове навантаження для переміщення зубів, які обмежують дефект зубного ряду.

*Key words: temporary dental implant, secondary deformations of dental rows, defects of dental rows.*

*Ключові слова: тимчасовий дентальний імплантат, вторинні деформації зубних рядів, дефекти зубних рядів.*

Під час ортодонтичного лікування 20 пацієнтів з частковими дефектами зубних рядів і вторинними деформаціями в якості скелетної опори застосовували тимчасові однокомпонентні імплантати VKtemp від національного виробника VITAPLANT®. За допомогою модифікованого методу Фуса визначали місце встановлення тимчасового дентального імплантату у ділянці дефекту зубного ряду і розташування ортодонтичного елемента (брекет, кільце, трубка) на пластмасовій коронці. При встановленні імплантатів використовували хірургічні шаблони, виготовлені у зуботехнічній лабораторії на обладнанні з комп'ютерними програмами CAD/CAM. Через 2 тижні після встановлення імплантату цементували пластмасову коронку з ортодонтичним елементом і фіксували брекет-систему. У всіх випадках, протягом ортодонтичного лікування, відмічали стабільність тимчасових імплантатів і не спостерігали їх дезінтеграції.

**Вступ.** Стоматологічні огляди, які проведені серед осіб 15-29 років у найбільш характерних медико-географічних регіонах України – в Одесі, Тернополі і Івано-Франківську у 2012 р. порівняно з аналогічними оглядами 1995 року (архівні матеріали) показали чітку тенденцію збільшення кількості осіб з включеними дефектами зубних рядів та збільшення частоти появи вторинних зубощелепних аномалій і деформацій [1]. Одним з найбільш розповсюджених ускладнень часткової втрати зубів є деформації зубних рядів, які супроводжуються характерними стійкими патологічними морфо-функціональними змінами зубощелепної системи, естетичними, фонетичними та функціональними порушеннями [2, 3, 4, 5].

У дорослої людини вторинні деформація зубощелепної системи розвивається поступово через 3-5 років і пізніше після видалення зубів, а у віці 18-25 років – через кілька тижнів. Встановлено, що частота зубощелепних аномалій має прямий кореляційний зв'язок зі ступенем деформації зубощелепної системи, яка, в свою чергу, зростає зі збільшенням часу наявності дефекту зубного ряду [6]. Клінічна картина зубощелепних аномалій у дорослих пацієнтів тяжча, ніж у підлітків, оскільки до основної аномалії приєднується втрата зубів, їх функціональне перевантаження і, як наслідок – вторинні деформації оклюзії [7]. Саме тому, важливим є вивчення і впровадження в практичну роботу стоматологів методів комплексного лікування дефектів зубних рядів ускладнених вторинними деформаціями з використанням додаткових скелетних опор під час ортодонтичного лікування незнімними апаратами у дорослих пацієнтів.

**Мета.** Підвищити ефективність ортодонтичного лікування вторинних деформацій у дорослих пацієнтів з дефектами зубних рядів шляхом використання тимчасових дентальних імплантатів в якості скелетної опори.

**Матеріал і методи.** В якості скелетної опори під час ортодонтичного лікування 20 пацієнтів з дефектами зубних рядів і вторинними деформаціями застосовували тимчасові однокомпонентні імплантати VKtemp від національного виробника VITAPLANT®. Після аналізу зубного ряду на діагностичній гіпсовій моделі за модифікованим методом Фуса [8] визначали місце встановлення імплантату: від контактної точки центральних різців проводили лінії до премоларів і молярів з обох боків зубного

ряду. При відсутності зубів, з одного із боків, на моделі, в ділянці дефекту відмічали місце ймовірного розташування зуба, що також дозволяє визначити форму і розміри штучної коронки та розташування опорного ортодонтичного елемента (брекет, кільце, трубка). При встановленні імплантатів використовували хірургічні шаблони, виготовлені у зуботехнічній лабораторії на обладнанні з комп'ютерними програмами CAD/CAM («Romanov Lab» м. Запоріжжя).

Для визначення серединної лінії штучної коронки (воскової репродукції), на моделі щелепи проводиться вимірювання відстані від контактної точки між центральними різцями до точки на серединній лінії коронкової частини зуба між щічними горбами (для молярів) або до верхівки щічного горба (для премолярів) з боку зубного ряду без дефекту. З протилежного боку зубного ряду, на такій самій відстані, на восковій репродукції штучної коронки відмічається серединна точка (рис. 1).

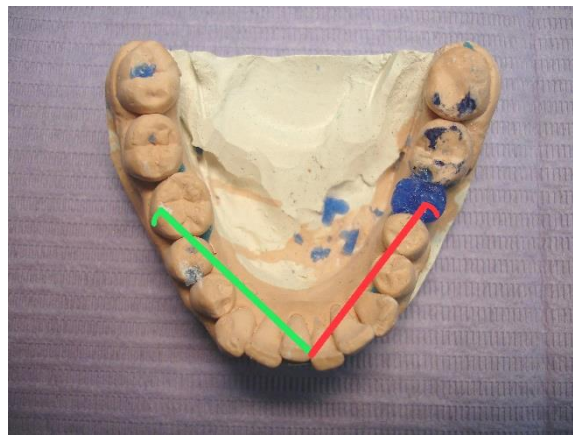


Рис. 1. Гіпсова модель нижньої щелепи з восковою репродукцією штучної коронки 36 зуба.

Зелена лінія - відстань від контактної точки між центральними різцями до точки між дистальним і мезіальними щічними горбами 46 зуба. Червона лінія – відстань від контактної точки між центральними різцями до серединної лінії штучної коронки. Зелена і червона лінії однакової довжини.

У випадку двостороннього дефекту зубного ряду (при відсутності однойменних зубів з обох боків) визначення вертикальної серединної лінії проводиться аналогічно вище описаним модифікованим методом Фуса. Головна вимога – відстань від контактної точки між центральними різцями до точок між щічними горбами штучних коронок з правого і лівого боків повинна бути однаковою.

Через 2 тижні, після встановлення імплантату, виготовляли пластмасу коронку з ортодонтичним елементом і фіксували цементом на імплантаті. Ортодонтичне лікування проводили незнімними апаратами (брекет-системи GAC Omni Arch Roth. Виробник: Dentsply GAC) у відповідності до встановленого діагнозу.

**Результати дослідження.** Для виготовлення хірургічного шаблону діагностичні моделі верхньої і нижньої щелепи пацієнтів з дефектами зубних рядів, де після проведених вимірювань, визначено і відмічено заплановане місце встановлення імплантата, передавались у зуботехнічну лабораторію.

У зуботехнічній лабораторії проведено цифрове лазерне сканування діагностичних моделей, тимчасового дентального імплантата і хірургічного свердла.

За допомогою комп'ютерного моделювання отримано цифрові 3D моделі щелеп, які аналізувались разом з комп'ютерною томографією (КТ) шляхом накладання цифрової інформації. Проведено програмний аналіз єдиної 3D моделі з метою пошуку оптимального розташування імплантата в кістці щелепи, перпендикулярно оклюзійній площині. При аналізі враховували анатомічні і морфологічні особливості кістки щелепи, розташування зубів, а також конструкцію (розміри, форму, форму різьби) тимчасових дентальних імплантатів VKtemp і пілотного свердла. Цифрова 3D модель хірургічного шаблону роздруковувалась на 3D принтері із автоклаваючої біосумісної смоли класу 1 «Formlabs Dental SG» (рис. 2).

Хірургічний шаблон має вигляд знімної капи яка фіксується на зубах. Кількість зубів, на яких фіксується капа, визначається в залежності від клінічної ситуації. У ділянці, де має встановлюватись імплантат знаходиться направляюча шахта, виготовлена у відповідності з розмірами і формою пілотного свердла, що значно зменшує ризик можливих ускладнень (травмування періодонта зубів, розкриття гайморової пазухи, пошкодження нижньощелепного каналу).





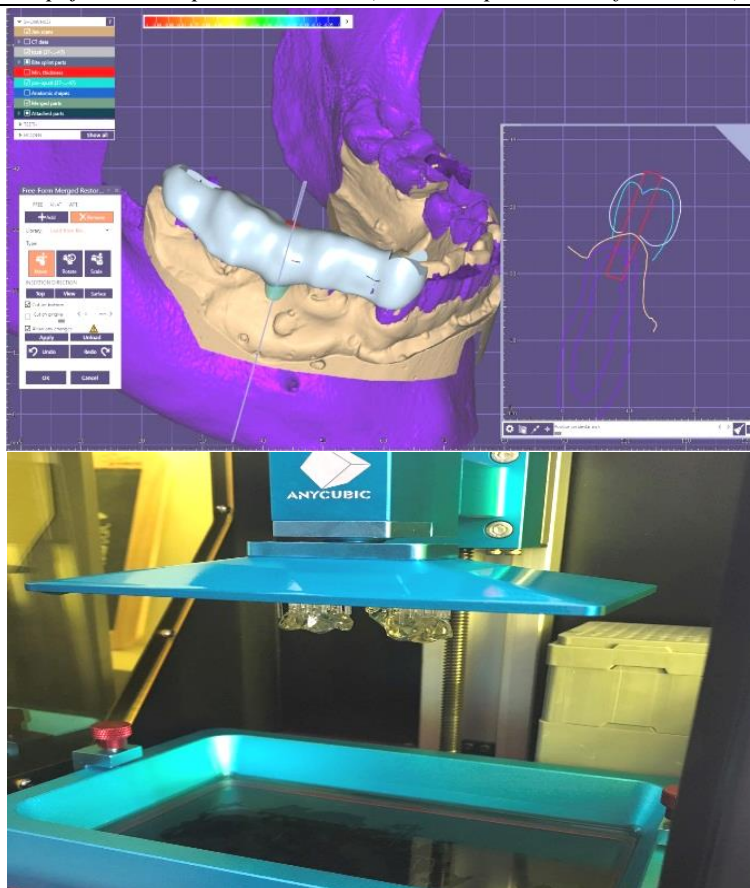


Рис.2. Комп'ютерне моделювання цифрової 3D моделі хірургічного шаблону.

Після стерилізації в автоклаві, хірургічний шаблон фіксується в порожнині рота. Лікар-хірург під охолодженням створює чітко орієнтоване ложе

для імплантата. Виймає шаблон із порожнини рота і встановлює (вкручує) імплантат в імплантатне ложе (рис. 3).



Рис. 3. Встановлення дентального імплантата з використанням хірургічного шаблону.

Через 2 тижні пацієнтам з дефектами зубних рядів і вторинними деформаціями, яким були встановлені тимчасові дентальні імплантати, С-силіконом знімали відбитки з верхньої і нижньої щелепи. У лабораторії зубний технік виготовляв розбірну робочу модель, аналогічно з технологією виготовлення металокерамічної штучної коронки, яка відтворює форму надясенної частини тимчасового імплантату і моделює із воску коронку відсутнього зуба. Разом з ортодонтом, після проведення антропометричних вимірювань зубного ряду за модифікованим методом Фуса, визначали форму і розміри штучної коронки та розташування опорного ортодонтичного елемента (брекет, кільце, трубка). Визначення серединної лінії майбутньої штучної коронки, було орієнтиром для розташування ортодонтичних опорних елементів. Правильне розташування пазу

ортодонтичного опорного елемента (щічної трубки ортодонтичного кільця, щічної трубки брекета чи пазу брекета) забезпечить ефективний розподіл ортодонтичних сил, які діють на зубний ряд за допомогою дуг, пружин, еластиків.

На восковій репродукції штучної коронки лікар-ортодонт, у відповідності з проведеним біометричним аналізом, технічним шпательом відмічає вертикальну вісь коронки і горизонтальне розташування пазу брекета (трубки кільця чи замка), в залежності від оклюзійної площини.

Зубний технік встановлює опорний ортодонтичний елемент (кільце з трубкою, щічну трубку, брекети) у восковий шаблон штучної коронки, згідно вертикальної і горизонтальної розмітки пазу. Після перевірки позиціонування ортодонтичного опорного елемента віск замінюється пластмасою (рис. 4, 5).

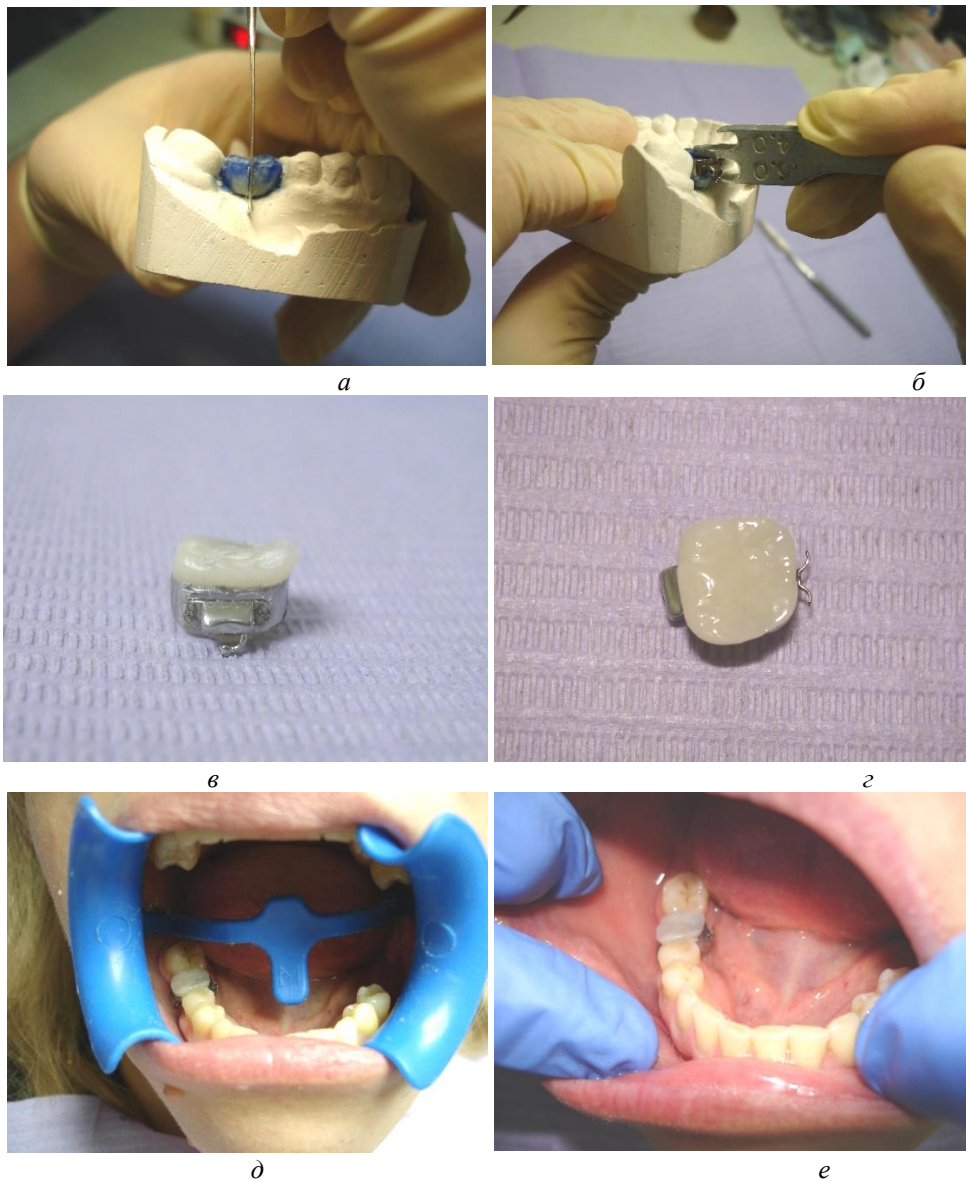


Рис. 4. Етапи виготовлення пластмасової коронки з ортодонтичним кільцем: а – визначення вертикальної осі на восковому шаблоні коронки 4б зуба; б – позиціонування ортодонтичного кільця відносно оклюзійної площини на восковому шаблоні коронки 4б зуба; в, г – пластмасова коронка з ортодонтичним кільцем; д, е – пластмасова коронка 4б зуба з ортодонтичним кільцем в порожнині рота.



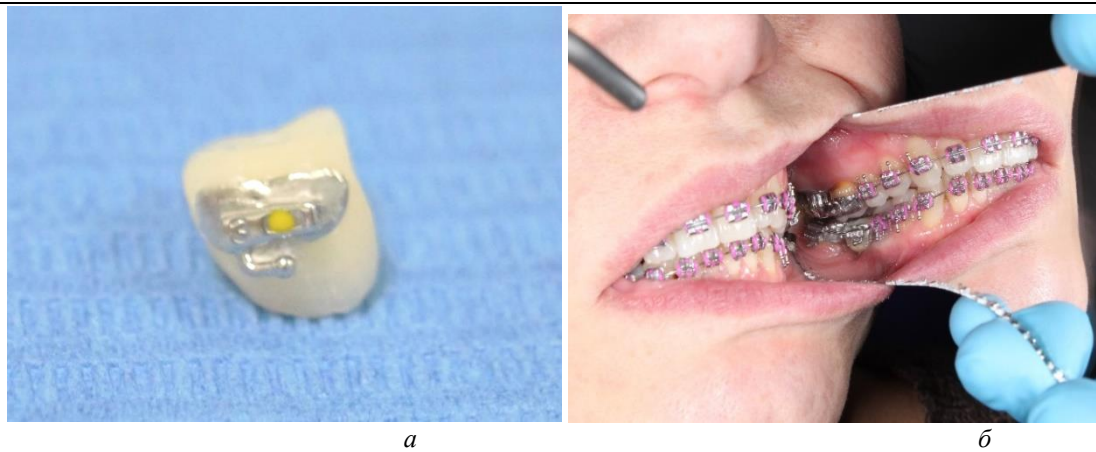


Рис.5. Пластмасова коронки з ортодонтичною щічною трубкою: а – щічна трубка на 3б зуб; е – пластмасова коронка з щічною трубкою в порожнині рота.

Після цеметування пластмасової коронки з ортодонтичним елементом на тимчасовий дентальний імплантат фіксували брекет-систему. Під час контрольних оглядів, в середньому один раз на місяць, проводили активізацію ортодонтичного апарату і оцінювали стан дентального імплантату. У всіх випадках, протягом ортодонтичного лікування, відмічали стабільність імплантатів і не спостерігали їх дезінтеграції.

**Висновки.** Тимчасові дентальні імплантати можуть успішно використовуватись в якості додаткової скелетної опори під час ортодонтичного лікування пацієнтів з дефектами зубних рядів у бічних ділянках. Виготовлення і фіксація пластмасової коронки з ортодонтичним елементом у чітко розрахованому положенні забезпечує прогнозоване силове навантаження для переміщення зубів, які обмежують дефект зубного ряду.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення біомеханіки і аналізу термінів переміщення зубів при ортодонтичному лікуванні вторинних деформацій у пацієнтів з дефектами зубних рядів із застосуванням тимчасових дентальних імплантатів в якості скелетної опори.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### References

1. Labunets O. V. A comprehensive description of the stomatologic orthopedic incidence and support of special young people. *Innovacii' v stomatologii'*. 2014;4:131-137.
2. Drohomiretska M. S., Mirchuk B. M., Denga O. V. Rozpovsedzhenstvo of tooth and gingival deformities and congestion of periodontal tissues in the matured at the same time. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2010;2 (1):51-57.
3. Belyaev E. V. Features of diagnosis, likelihood and rehabilitation of secondary deformations of the teeth and teeth system. *Svit medycyny ta biologii'*. 2015. No. 4 (53). S.- 151-156.
4. Rozhko M. M., Popovich Z. B., Kurodova V. D. et al. *Dentistry: fellow: U 2kn Book 1 Kyev, VSV Medycyna*, 2013:872.
5. Dmitrenko I. A., Ozhogan Z. R. Special features I will become a tooth-sore system in ailments of the middle and great defects of the dentition. *Ukrai'ns'kyj stomatologichnyj al'manah*. 2014;4:27-31.
6. Korol M. D. *Secondary deformation of the dentition*. Poltava; 2003:104.
7. Zhelezny S.P., Ivanov V. A., Maslov I. A., Bazin A. K. Prevalence and characteristics of secondary deformations of dentition in different age groups. *Institute of Dentistry*. 2007;4 (37):52-53.
8. Persin L. S. *Orthodontics. Diagnosis and treatment of dentoalveolar anomalies: a guide for doctors*. - М .: OJSC Izdatel'stvo "Medicine", 2004:360.

**Nikolayenko - Kamyshova Tatiana Petrovna,**  
Doctor of Medicine, associate professor,  
Dnipropetrovsk Medical Academy  
**Vysochina Irina Leonidovna**  
Doctor of Medicine,  
Dnipropetrovsk Medical Academy

## THE ROLE OF HERPEVIRUS INFECTION IN THE COURSE OF THE LEUKEMIC PROCESS IN PATIENTS WITH A HEMATOLOGICAL PROFILE

**Николаенко - Камышова Татьяна Петровна,**  
доктор медицинских наук,  
доцент кафедры семейной медицины,  
Днепропетровская медицинская академия  
**Высочина Ирина Леонидовна**  
доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой семейной медицины,  
Днепропетровская медицинская академия

## ВЛИЯНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

**Summary:** In patients with a haematological profile are frequent the manifestations of the episodes of the herpesvirus infections.

**Аннотация:** Обсуждены проблемы профилактики и лечения рецидивов генерализованной герпетической инфекции у больных гематологического профиля с разбором клинических случаев.

**Key words:** *herpesvirus infection, leukemic process, hematological patients.*

**Ключевые слова:** *герпесвирусная инфекция, лейкоемический процесс, пациенты гематологического профиля.*

### Актуальность.

У больных гематологического профиля проблема герпетической инфекции (ГИ) заслуживает особого внимания ввиду выраженности иммунного дефицита (снижение активности неспецифического и дефектность Т-клеточного звена иммунитета), обусловленного прогрессией пролиферативного процесса и действием цитостатической терапии.

По данным литературы инфицированность герпес-вирусами у этой когорты больных составляет около 90%, а рецидивы инфекции при реактивации вируса отмечены у 70% больных [1,2,3].

С присоединением дополнительного вирусного агента (при ВЭБ-инфекции в 64% случаев, при ЦМВ – в 21%, при ВПГ – в 5,3%) стимулируется размножение инфицированных В-лимфоцитов, что усугубляет тяжесть состояния пациентов и прогноз основного заболевания (в частности, лимфопролиферативного процесса), т.к. в иммунный ответ вовлекается и гуморальное звено (4,8,11).

Угрозу для жизни пациентов представляют состояния с проявлением генерализованной цитомегаловирусной инфекции спустя 3-4 месяца с момента окончания лечения согласно современным протоколам специальной терапии, том числе, и после гемотрансфузий (5, 10, 12], в том числе - у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток - тяжелые инфекционные осложнения выявлены у 42% умерших (11,12). При развитии гранулоцитопении (уровень гранулоцитов менее

$0,1 \times 10^9/\text{л}$ .) риск возникновения тяжелых бактериальных, грибковых, вирусных инфекций существенно повышается. Поэтому, несмотря на проведение первичной и вторичной профилактики инфекционных осложнений [6] с учетом продолжительности предполагаемой нейтропении, необходим своевременный скрининг иммунного статуса пациентов высоких категорий риска.

Частые рецидивы герпесвирусных инфекций провоцируют развитие опухолевого процесса с местом локализации в другом органе – наиболее часты сочетания лимфопролиферативных заболеваний опухолями, локализующимися в бронхолегочной системе.

С целью анализа значимости проблемы герпесвирусной инфекции на состояние пациентов и прогноз течения онкогематологических заболеваний нами проведен разбор клинических случаев пациентов.

Согласно требованиям национального комитета по вопросам биоэтики у больных получено информированное согласие на возможность публикации их данных.

### Клинический случай 1:

Больной В. 53 года. Наблюдается гематологом в течение 7 лет по поводу хронического В-клеточного лимфолейкоза с поражением костного мозга, периферических, внутрибрюшных, трахеобронхиальных лимфатических узлов, печени, селезенки. Диагноз установлен на основании исследования миелограммы, гистологических препаратов биопсии шейного

лимфатического узла и его фенотипирования, результатов компьютерного исследования ОГП, ОБП, ЗП с контрастированием. Неоднократно госпитализировался в стационар для проведения курсов ПХТ по протоколу FC (флударабин+эндоксан). Всего проведено 6 курсов специальной терапии.

В процессе специального лечения достигался непродолжительный положительный эффект – размеры и плотность периферических лимфатических узлов уменьшались, менее выраженными были проявления интоксикационного и астенического синдромов. В период проведения двух последних курсов химиотерапии наступали обострения хронического бронхита, что требовало проведения антибактериальной терапии.

Пациент постоянно, в том числе и в интервалах между курсами ХТ получал профилактические дозы ацикловира 400 мг/сут и бисептола 480 x 2 р в день ввиду высокого риска развития вирусной и бактериальной инфекции.

Из анамнеза: Курильщик. Работает на металлургическом предприятии - в металлургическом цехе. Наблюдается у цехового врача по поводу хронического обструктивного бронхита. Периодически, особенно, в весенне-осенний период отмечает появление герпетических высыпаний в области красной каймы губ и на крыльях носа.

При обращении жалобы на прогрессирующую слабость, утомляемость, потливость, потерю веса, нарастающую одышку, усиление непродуктивного кашля, вздутие живота, увеличение и уплотнение шейных, подмышечных лимфатических узлов, повышение температуры до 37, 5.

Накануне простудился – появилась боль в горле, осиплость голоса, усилился кашель, температура повышалась до 37,7. Состояние улучшилось в процессе амбулаторного лечения. Спустя 10 дней отметил резкое ухудшение – повысилась температура до 38°, нарастала головная боль, которая сопровождалась тошнотой, рвотой и ухудшением зрения, появились судорожные подергивания мышц.

Объективный статус: Состояние тяжелое. Астенизирован. Кожа и слизистые гиперемированы. На коже правой половины лица и красной каймы губ герпетические высыпания. Лимфатические узлы шейные и подмышечные плотной консистенции, безболезненные, диаметром до 2 см, справа подчелюстные – более плотные, болезненные. В легких с обеих сторон на фоне жесткого дыхания рассеянные сухие хрипы. Сердце – тоны глухие, ЧСС 102 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются.

Общий анализ крови: Нв 104 Г/л, Эритроциты 3,3 Т/л, Лейкоциты 18,7 Г/л, тромбоциты 167 Г/л, метамлц. 7%, с/я 45, лимфоциты 48%.

Биохимический анализ крови: билирубин 28, 4 ммоль/л, АЛТ 68, АСТ 134, креатинин 127 ммоль/л,

общий белок 58 ммоль/л, альбумин 35 ммоль/л, щелочная фосфатаза 260, ЛДГ 460.

Рентгенограмма легких в 2 проекциях : Корни структурны, уплотнены, определяются пакеты лимфатических узлов в корнях обоих легких. Тень сердца – без особенностей. Посев крови на стерильность – роста микрофлоры не выявлено. Посев мокроты на флору – незначительный рост колоний эпидермального стафилококка.

Осмотр невролога: Нейроинфекция? Интоксикационный и астенический синдромы. Судорожная готовность. Осмотр окулиста: Ангиопатия сетчатки. Венозный стаз.

Осмотр инфекциониста: Рецидив герпесвирусной инфекции.

Подтверждение герпесвирусной нагрузки: Ig M CMV 140 ; Ig G CMV 88; Ig M ВПГ 160 ; Ig G ВПГ 120

В процессе лечения состояние и самочувствие улучшились – по нормализации температуры и купировании кожных проявлений герпеса пациент выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями дальнейшего приема противовирусных препаратов. Проведение ПХТ отсрочено. Пациент подлежит дальнейшему наблюдению семейного врача, гематолога, инфекциониста.

#### **Клинический случай 2:**

Больной К., 34 года, наблюдается гематологом по поводу множественной миеломы G<sub>1</sub>Карра в течение 5 лет.

Пациент изначально госпитализирован в тяжелом состоянии (спинальный больной) ввиду резко выраженного болевого синдрома на фоне деструктивных изменений тел грудных и поясничных позвонков, ребер, костей таза (подтверждено результатами МРТ-исследования). По результатам миелограммы плазматические клетки - 45% (норма – до 5%), электрофоретическое исследование белков сыворотки крови - общий белок 120 ммоль/л, альбумин 23 ммоль/л, глобулины: альфа1 - 2 ммоль/л, альфа2 – 4 ммоль/л, бета 6 ммоль/л, гамма – 42 ммоль/л при уровне Ig G 38 ммоль/л и концентрации М-градиента 60 ммоль/л.

В общем анализе крови Нв 56 Г/л, эритроциты 1,8 Т/л, Лейкоциты 3,7 Г/л, тромбоциты 156 Г/л.

Биохимический анализ крови: Билирубин 23 ммоль/л, АЛТ 34, АСТ 46, креатинин 456 ммоль/л, мочевины 56 ммоль/л., ЛДГ 840, бета 2микроглобулин 126 ммоль/л., эритропоэтин 2,4 ммоль/л.

При проведении 4 курсов по программе VD (велкейд+ дексаметазон), гемотрансфузий отмечен умеренный положительный эффект.

В перерыве между курсами специального лечения у пациента развился правосторонний гнойный отит - получал лечение антибактериальными препаратами более 10 суток. Несмотря на объективное улучшение, пациент жаловался на нарастающую боль в области правой половины лица, вынужден был принимать анальгезирующие препараты. Через несколько

дней на коже правой половины лица, внутренней поверхности щеки и красной кайме верхней губы появились герпетические высыпания. Иммунологическими исследованиями подтверждена активность герпетической инфекции. Проведение ПХТ отсрочено.

### Клинический случай 3:

Пациентка 3., 48 лет, наблюдается гематологом по поводу хронического В-клеточного лимфолейкоза в течение 8 лет, состоит на учете у невролога по поводу рецидивирующей нейроинфекции с рассеянной неврологической симптоматикой.

Ввиду генерализованной лимфоаденопатии при уровне гемоглобина 102- 87 Г/л, эритроцитов – 3,23- 2,86 ·10<sup>12</sup>/л, тромбоцитов - 320 - 143·10<sup>9</sup> /л лейкоцитов 45 ·10<sup>9</sup>/л, лимфоцитозе 85%, в амбулаторных условиях постоянно получает поддерживающую терапию эндоксаном и аллопурином. Клинико-лабораторный статус свидетельствовал об отсутствии прогрессии лимфопрлиферативного процесса.

Пациенткой отмечено учащение эпизодов ОРВИ в течение последних 2 лет, нарастала астенизация. В период очередного эпизода ОРВИ госпитализирована в терапевтический стационар по поводу вирусной пневмонии, где находилась более 3 месяцев. Состояние оценивалось как тяжелое, - при фебрилитете до 38,6°, рецидивирующих проявлениями herpes labialis и herpes zoster на коже всей поверхности грудной клетки нарастала иктеричность кожи и слизистых, размеры печени увеличились до +4-6 см ниже реберной дуги, селезенки - до + 6-8 см ниже реберной дуги, отмечалась негативная рентгенологическая динамика - увеличилось количество инфильтративных очагов в обоих легких; в последующем отмечались проявления пирамидных расстройств и гипотония.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови уровень гемоглобина – 98·10<sup>12</sup>/л, лейкоцитов – 34 ·10<sup>9</sup>/л, тромбоцитов – 123 10<sup>9</sup>/л. Биохимические исследования –уровень билирубина 56 ммоль/л с повышением уровня АЛТ до 80, АСТ – до 96. Маркеры вирусных инфекций Ig M CMV- 45, VSH -18; IgG CMV-345, VSH – 250:

Пациентка подлежит дальнейшему наблюдению гематолога, невролога и семейного врача. Проведение ХТ не планируется.

**Обсуждение:** С учетом приведенных клинических случаев следует отметить, что у пациентов гематологического профиля при выраженных нарушениях иммунологического статуса на фоне коморбидности пролиферативного процесса с хроническими воспалительными заболеваниями в периоды астенизации происходит активация герпетической инфекции. Ввиду этого не соблюдается плановый режим проведения курсов цитостатической терапии, что усугубляет прогноз основного заболевания.

**Выводы:** Изучение развития проявлений вирусной агрессии в группе гематологических больных требует особого внимания, особенно при проведении химиотерапии. Необходим мониторинг

лабораторных показателей в развернутом анализе крови, а именно – уровень лейкоцитов, тромбоцитов, а также состояния вирусной нагрузки при рецидивах герпетических инфекций. Проведение терапии, направленной профилактики и купирование обострения вирусного процесса требует приемственности между специалистами гематологического стационара и врачами первичного звена оказания медицинской помощи.

### Литература:

1. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Ж.Ш. Сарсания, А.Н. Танасова // Лечащий врач. – 2006. – №6. www.lvach.ru
2. Е.А. Беликова Современные представления о герпетической инфекции – Беликова Е.А., Иванова Г.Ф. //Лекарственный вестник. – 2015.- №3.-С.22-27.
3. Герпетическая инфекция - особенности проявления в челюстно-лицевой области: А.И. Каспина. – Санкт-Петербург:-2014.- 36 с.
- И.Я. Господарский Цитомегаловирусная инфекция / Господарский И.Я., Господарська Х.О. // HEALTH-UA.ORG.
5. Исаков В.А. Герпетические инфекции человека: руководство для врачей // В. А. Исаков, Е. Архипова, Д. Исаков. // СПб.: СпецЛит, 2006.- 303с.
6. Казимирчук В.Е.: Рекомендации по лечению герпетических инфекций / Казимирчук В.Е., Мальцев Д.В. // Укр. мед. часопис. – 2016.
7. Николаенко-Камышова Т.П., Мусиенко Т.Л. К особенностям клинико-лабораторного состояния пациентов с герпетической суперинфекцией// Т.П. Николаенко-Камышова Т.П., Т.Л. Мусиенко. Дерматология. Сексология. Косметология.-2016. - № 1-4. С. 295-299.
- 8.Филатова Е.Н. Современные подходы к моделированию герпетической инфекции (аналитический обзор)// Филатова Е.Н., Уткин О.В. – Медиаль.- 2014.-№ 2 (12).- С.172-197.
9. Юлиш Е.И. Стратегия взаимоотношения и взаимодействия человека с герпетической инфекцией// Юлиш Е.И. – Здоровье ребенка.- 2015.- №3.- С.93-98.
10. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalised non-immunocompromised adults // Bonnet F., Naeu D., Viallard J. et all. – Ann.Med.Interne.- 2001.- 152(4).- P/ 227-238.
11. In situ detection of frequent and active infection of human cytomegalovirus in inflammatory abdominal aortic aneurysms: possible pathogenic role in sustained chronic inflammatory reaction // Yonemitsu Y, Nakagawa K, Tanaka S, Mori R, Sugimachi K, Sueishi K. Lab Invest. 1996 Apr;74(4):723-36. 74 (4): 723–36.
12. F. Marcucci Hepatitis viruses and non-Hodgkin limfoma, epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities // Marcucci F., Melle A. – Blood.- 2011.- 6.- P. 1762-1798.

**Udod Oleksandr Anatolijovych**

*doctor of medical Sciences, Professor, Professor of the Department of dentistry №1  
Donetsk national medical University of the Ministry of health of Ukraine.*

**Borisenko Olena Mykolaivna**

*graduate student of the Department of dentistry №1 of  
Donetsk national medical University of the Ministry of health of Ukraine*

## INVESTIGATION OF THE CLINICAL CONDITION OF DIRECT PHOTOCOMPOSITE TOOTH RESTORATIONS AND ANALYSIS OF THEIR DISORDERS

**Удод Олександр Анатолійович**

*д. мед. н., професор, професор кафедри стоматології №1  
Донецького національного медичного університету МОЗ України.*

**Борисенко Олена Миколаївна**

*аспірант кафедри стоматології №1  
Донецького національного медичного університету МОЗ України*

## ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНОГО СТАНУ ПРЯМИХ ФОТОКОМПОЗИЦІЙНИХ ВІДНОВЛЕНЬ ЗУБІВ ТА АНАЛІЗ ЇХ ПОРУШЕНЬ

**Summary.** The article presents the results of a study of the clinical condition of 2728 direct photocomposition dental restorations in 300 people aged 18 to 59 years. It was found that 67.3 % of recoveries had violations. The most common violations were found in the updates located on the contact surfaces of the lateral teeth (88.2 % of all restorations of such localization), less often – in the updates on the chewing surfaces of the lateral teeth (44.7 % of their number).

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження клінічного стану 2728 прямих фотокомпозиційних відновлень зубів у 300 осіб віком від 18 до 59 років. Встановлено, що 67,3 % відновлень мали порушення. Найчастіше порушення зустрічалися у відновленнях, розташованих на контактних поверхнях бічних зубів (88,2 % від усіх реставрацій такої локалізації), найрідше – у відновленнях на жувальних поверхнях бічних зубів (44,7 % від їх кількості).

*Key words: teeth, straight fotokompozitsionnogo recovery violations.*

*Ключові слова: зуби, прями фотокомпозиційні відновлення, порушення.*

**Вступ.** У повсякденній стоматологічній практиці останніми десятиліттями широкого застосування набули фотокомпозиційні матеріали, які використовують для відновлення анатомічної форми та естетичних характеристик уражених карієсом зубів [1,2,3]. Саме фотокомпозиційні матеріали, маючи певні характеристики, дозволяють виконувати відновлювальні роботи, які за застосування інших матеріалів виконати було неможливо. Переваги фотокомпозитів над композитами хімічного твердіння є очевидними, тим більш, що постійна робота з оптимізації складу та властивостей цих відновлювальних матеріалів, а також технологій їх застосування, яку проводять фірми-виробники, дозволяють досягати високої ефективності прямої та непрямої реставрації [4,5,6,7]. Однак для результативного процесу такої оптимізації необхідними є довгострокові клінічні спостереження та аналіз порушень, які неодмінно виникають у ході функціонування фотокомпозиційних відновлень [8,9]. Цікавість викликають, безумовно, визначення максимальних або оптимальних строків функціонування прямих фотокомпозиційних відновлень зубів без ускладнень та пошук причин тих чи інших порушень, які можуть бути наслідком недотримання технології застосування фотокомпозиційних матеріалів, використання без урахування протипоказань або недосконалістю їх

властивостей та характеристик, причому як фізико-механічних, так і естетичних. Тим не менш, відомості з цього напрямку у науковій літературі поодинокі, несистематизовані, подекуди суттєво відрізняються за термінами, застосованими матеріалами, підходами щодо клінічної оцінки відновлень та, зрозуміло, і за результатами, які іноді навіть суперечать один одному щодо кількісних показників [10,11,12].

**Мета дослідження** – вивчення клінічного стану прямих відновлень зубів, виконаних з фотокомпозиційних матеріалів, та їх порушень.

**Матеріали та методи.** Було проведено стоматологічне обстеження 300 пацієнтів віком від 18 до 59 років, які проходили лікування у стоматологічному відділенні міської лікарні. Серед них був 141 чоловік (47,0 % від загальної кількості пацієнтів) та 159 жінок (53,0 %), в яких у фронтальних та бічних зубах були прями фотокомпозиційні відновлення. Усі обстежені пацієнти були розподілені на дві групи за віком [13]. До першої вікової групи увійшли 235 осіб (78,3 %) віком від 18 до 44 років, до другої вікової групи - 65 осіб (21,7 %) віком від 45 до 59 років. Обстежених першої вікової групи, у свою чергу, було розподілено на три підгрупи, до першої з яких віднесли 68 осіб (22,7 % від загальної кількості пацієнтів) віком від 18 до 24 років, до другої підгрупи – 74 пацієнти (24,7 %) віком від 25 до 34

років, до третьої підгрупи були віднесені 93 особи (31,0 %) віком від 35 до 44 років.

Стан зубних рядів та зубів у пацієнтів досліджували за загальноприйнятими підходами. Клінічну оцінку прямих фотокомпозиційних відновлень зубів проводили візуально-інструментально за відомими клінічними критеріями Ryge, зокрема, «кольорова відповідність», «крайове прилягання», «крайове забарвлення», «вторинний карієс», «анатомічна форма та цілісність реставрації», «шорсткість поверхні» та «підвищена чутливість твердих тканин», за якими реєстрували наявність або відсутність порушення [14].

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У ході обстеження у 300 пацієнтів було визначено, загалом, 2728 прямих фотокомпозиційних відновлень фронтальних та бічних зубів, причому в жінок було виявлено 1565 реставрацій (57,4 % від загальної кількості відновлень), у чоловіків – 1163 (42,6 %). Розподіл реставрацій відносно локалізації у зубах тієї чи іншої щелепи був таким: 1281 відновлення (47,0 % від загальної кількості реставрацій) було визначено у зубах верхньої щелепи, причому у жінок було 899 відновлень (33,0%), у чоловіків – 382 реставрації (14,0 %); у зубах нижньої щелепи в усіх пацієнтів визначено 1447 відновлень (53,0 % від загальної кількості реставрацій), з цієї кількості у жінок та чоловіків було 666 (24,4 %) та 781 (28,6 %) відновлення, відповідно.

Найбільша кількість прямих фотокомпозиційних відновлень була визначена у бічних зубах, загалом, їх було 1601 (58,7% від усієї кількості), у свою чергу, у жінок кількість реставрацій склала 950 (34,8%), у чоловіків – 651 (23,9 %). У фронтальних зубах було виявлено 1127 прямих відновлень з фотокомпозиційних матеріалів (41,3 % від загального числа), при цьому у жінок та чоловіків відповідні кількісні показники склали 615 (22,5 %) та 512 (18,8 %).

В осіб молодого, відповідно до рекомендації ВООЗ, віку, тобто в обстежених пацієнтів віком від 18 до 44 років, встановлено наявність, загалом, 2144 прямих фотокомпозиційних реставрацій (78,6% від усієї кількості), причому в 131 жінки цієї вікової категорії (43,7% від загальної кількості) виявлено 1259 відновлень (46,2 %), у 104 чоловіків (34,7 %) – 885 відновлень (32,4 %). В осіб віком від 45-59 років, які входили до другої групи, виявлено 584 відновлення (21,4 %), з яких у 28 жінок (9,3 % від усієї кількості) було встановлено 306 реставрацій (11,2 %), а у 37 чоловіків (12,3 %) – 278 (10,2 %), відповідно. Серед осіб молодого віку найбільша кількість реставрацій зубів була визначена в обстежених віком 25-34 років, які склали другу підгрупу, зокрема, 918 (33,6 % від загальної кількості відновлень), у пацієнтів віком 35-44 років третьої підгрупи, їх було трохи менше – 722 (26,5 %), ще менше відновлень було у пацієнтів віком 18-24 років, що входили до першої підгрупи, зокрема, 504 (18,5%). У 41 жінки (13,7 % від загальної кількості осіб) першої вікової

підгрупи було 295 відновлень (10,8 % від загального числа), у 27 чоловіків (9 %) – 209 відновлень (7,6 %). У другій підгрупі було 39 жінок (13,0 %) з 463 відновленнями (17,0 %) та 35 чоловіків (11,7 %) з 455 реставраціями (16,7 %). У 51 жінки (17,0 %) третьої підгрупи було 501 фотокомпозиційне відновлення (18,4 %), у 42 чоловіків (14,0 %) – 221 реставрація (8,1 %).

Найбільша кількість фотокомпозиційних відновлень була проведена з приводу каріозних порожнин II класу за Блеком, тобто розташованих на контактних поверхнях молярів та премолярів, – 896 (32,8 % від загальної кількості реставрацій). Майже такою ж була кількість відновлень з приводу каріозних уражень контактних поверхонь фронтальних зубів з пошкодженням ріжучого краю, які відносять до IV класу за Блеком, загалом, їх кількість склала 802 відновлення (29,4 %). У 2,5 рази менше було відновлень контактних поверхонь фронтальних зубів з каріозними ураженнями без порушення ріжучого краю, що відповідає III класу за Блеком, визначено 325 таких реставрацій (11,9 %). Стосовно каріозних порожнин на жувальних поверхнях молярів та премолярів, а також у сліпих ямках, тобто I класу за Блеком, відновлень такої локалізації, загалом, виявлено 589 (21,6 %). Найменше реставрацій було встановлено з приводу порожнин V класу, до якого відносять каріозні ураження у пришийковій ділянці зубів, – лише 116 (4,3 %).

Найбільш цікавими є відомості щодо кількості реставрацій з порушеннями. У всіх обстежених пацієнтів, у яких було 2728 прямих фотокомпозиційних відновлень, у відмінному стані без порушень визначено лише 893 відновлення (32,7 % від загальної кількості), порушення різноманітного характеру мали 1835 реставрацій (67,3 %), тобто майже у 2 рази більше. Порушень, загалом, в усіх прямих фотокомпозиційних реставраціях було виявлено 5554, тобто у 2 рази більше, ніж загальна кількість відновлень, що пояснюється наявністю в одному відновленні двох або нерідко більше порушень. Найчастіше зустрічалася невідповідність реставрації за кольором твердим тканинам відновленого зуба, таких порушень було визначено 1151 (20,7 % від загальної кількості порушень). Деяко менше, майже порівну, було виявлено порушень крайового прилягання матеріалу до емалі та наявності крайового забарвлення на межі фотокомпозиційного матеріалу та твердих тканин відновлених зубів, їх кількість склала, відповідно, 993 (17,9 %) та 972 (17,5 %). Вторинний карієс під відновленням або поруч з ним діагностовано у 873 реставраціях (15,7 %). Найменше встановлено випадків підвищеної шорсткості поверхні відновлень, їх було 791 (14,2 %), а також порушень анатомічної форми реставрації, які були виявлені у 774 відновленнях (13,9%). Підвищеної чутливості твердих тканин у зубах з реставраціями не виявлено. Якщо ж аналізувати стан реставрацій, виготовлених з приводу каріозного ураження тієї ж чи іншої локалізації, то з великим відривом на

першому місці за частотою порушень йдуть відновлення, які стосуються контактних поверхонь молярів та премолярів (II клас за Блекум), було виявлено 790 таких реставрацій (43,0% від усіх відновлень з порушеннями). Серед відновлень, які були розташовані на контактних поверхнях різців та іклів, загалом, порушення мала 691 реставрація (37,6 %), окремо ж за класами, порушення були виявлені у 503 реставраціях (27,4 %), які відновлювали контактні поверхні та ріжучий край фронтальних зубів (IV клас за Блекум), та у 188 відновленнях (10,2 %) лише контактних поверхонь цих зубів (III клас за Блекум). У реставраціях, виконаних з приводу каріозних уражень I класу, з порушеннями визначено 281 з порушеннями (15,3%). Найрідше зустрічалися порушення у відновленнях, розташованих у пришийковій ділянці, тобто виготовлених з приводу каріозних порожнин V класу за Блекум, таких реставрацій було тільки 73 (4,0 %).

В обстежених пацієнтів високі анатомічні та естетичні характеристики зберегли лише 106 відновлень (11,8 % від усієї кількості реставрацій цієї локалізації) на контактних поверхнях бічних зубів. Найбільше відповідали високим вимогам відновлення, на жувальній поверхні та у сліпих ямках – 308 реставрацій (52,3 % від числа відновлень такої локалізації), а також розташовані на контактних поверхнях фронтальних зубів, зокрема, таких реставрацій без відновлення ріжучого краю було 137 (42,2 % від кількості відновлень цієї локалізації), з відновленням ріжучого краю – 299 (37,3 % від їх кількості), у пришийковій ділянці усіх зубів – 43 відновлення (37,1 % від їх кількості зазначеного розташування). Знов найгірший показник стосувався прямих фотокомпозиційних відновлень, які були виконані з приводу каріозних уражень контактних поверхонь бічних зубів.

Слід розглянути також структуру порушень прямих відновлень з фотокомпозиційних матеріалів різної локалізації. Як вже зазначалося, серед усіх прямих фотокомпозиційних реставрацій в обстежених осіб найбільша кількість відновлень з порушеннями була виявлена за їх розташування на контактних поверхнях бічних зубів, таких було 790 реставрацій (88,2 % від усіх відновлень цієї локалізації), у них визначено, загалом, 2725 різноманітних порушень (49,1 % від усієї кількості порушень). Порівну серед порушень виявляли дефекти крайового прилягання фотокомпозиційного матеріалу до твердих тканин зубів та вторинний карієс у відновлених зубах, таких порушень визначено 494 (18,1% від кількості порушень у відновленнях даної локалізації) та 493 (18,1 %), відповідно. Вищою за ці показники була лише кількість випадків крайового забарвлення, їх було 578 (21,2 %). Менше було порушень за рахунок кольорової невідповідності реставрацій твердим тканинам відновлених зубів – 410 (15,0 %). Незначно відрізнялися один від одного за кількістю виявлені порушення анатомічної форми та шорсткості поверхні відновлень, ці показники

склали, відповідно, 381 (14,0 %) та 369 (13,5 %). Наявність великої кількості порушень у реставраціях зазначеної локалізації цілком можна пояснити топографо-анатомічними умовами, які утруднюють процес якісного відновлення контактних поверхонь бічних зубів фотокомпозитами.

Відновлень з приводу каріозних уражень жувальних поверхонь бічних зубів та сліпих ямок, які мали порушення, було у 2,8 рази менше, ніж відновлень контактних поверхонь бічних зубів. Отже, у 281 такому відновленні (47,7 % від загальної кількості реставрацій такого розташування) було виявлено 1096 порушень (19,7 % від усього числа порушень), що у 2,5 рази менше за таку кількість у відновленнях попередньої локалізації. Невідповідність реставрації за кольором зустрічалася достатньо часто, таке порушення встановили у 217 відновленнях (19,8 % від кількості порушень у реставраціях цього розташування). Суттєво відрізнялися між собою за кількістю показники крайового забарвлення та порушення крайового прилягання матеріалу, кількість таких порушень складала, відповідно, 164 (15,0 %) та 244 (22,3 %). З незначним інтервалом між собою йшли показники шорсткості поверхні та порушення анатомічної форми реставрації, яких виявлено 177 (16,1 %) та 158 (14,4 %), відповідно. Найменше серед порушень було вторинного карієсу, його встановили у 136 випадках (12,4 %), це найнижчий показник серед порушень у відновленнях з локалізацією у бічних зубах. Цьому сприяє можливість повноцінного препарування каріозних порожнин даної локалізації, якісної адаптації та зручної світлової полімеризації фотокомпозиційних матеріалів під постійним візуальним контролем.

У фронтальних зубах, загалом, було 691 відновлення (61,3 % від загальної кількості реставрацій у зубах даної групи) з порушеннями, яких було визначено 1522 (27,4 % від виявлених в усіх відновленнях порушень). Зрозуміло, що більше було порушень у відновленнях з приводу каріозних уражень, що охоплювали контактну поверхню та ріжучий край, таких відновлень було 503 (62,7 % від кількості відновлень даної локалізації), порушень в них – 1278 (23,0 % від загального числа порушень). За кількістю порушень відновлення зазначеного розташування йдуть безпосередньо за реставраціями на контактних поверхнях бічних зубів, які мали найбільше число порушень. Цілком закономірно, що у фронтальних зубах найчастішою була невідповідність реставрації за кольором, яка була визначена у 407 відновленнях (31,8 % від кількості порушень у реставраціях даної локалізації). Усі інші порушення зустрічалися майже з однаковою частотою: крайове забарвлення виявлено у 182 відновленнях (14,2 %), порушення анатомічної форми – у 179 відновленнях (14,0 %), підвищену шорсткість поверхні – у 178 реставраціях (13,9 %), порушення крайового прилягання – у 173 (13,5%).

Трохи менше у відновлених зубах було вторинного карієсу, таких випадків визначено 159 (12,4 %).

У 188 відновленнях з локалізацією виключно на контактних поверхнях (57,8 % від числа відновлень даного розташування) було виявлено 244 порушення (4,4 % від загальної кількості таких), що у 5,2 рази менше за кількість порушень у відновленнях попередньої локалізації. Знов найчастіше зустрічалася невідповідність за кольором, зокрема, у 77 реставраціях (31,6 % від кількості усіх порушень у відновленнях зазначеного розташування). Слід підкреслити, що у відновленнях з локалізацією на контактних поверхнях фронтальних зубів і з ураженням ріжучого краю, і без такого ураження майже третину усіх порушень складає саме невідповідність за кольором. Майже у 2 рази рідше зустрічалися порушення крайового прилягання, їх виявлено у 41 реставрації (16,8 %), в однаковій кількості визначено та підвищену шорсткість поверхні та вторинний карієс – у 35 (14,3 %) та 34 відновленнях (13,9 %), відповідно, а також, у свою чергу, крайове забарвлення та порушення анатомічної форми – у 29 (11,9 %) та 28 реставраціях (11,5 %), відповідно.

Звертає на себе увагу велика кількість порушень у реставраціях, які відновлюють контактні поверхні бічних та фронтальних зубів, таких реставрацій в обстежених осіб виявлено у підсумку 1481 (80,7 % від усієї кількості реставрацій з порушеннями), при цьому у них було 4247 порушень (76,5 % від загального числа встановлених порушень).

Найменше було обстежено реставрацій пришийкової локалізації, однак більше половини з них, зокрема, 73 (62,9 % від їх числа), мали порушення, яких визначено, загалом, 211 (3,8 % від усієї кількості виявлених порушень). Вторинний карієс під або поруч з реставрацією діагностували найчастіше, його виявили майже у чверті випадків, зокрема, у 51 відновленні (24,2 % від числа порушень у відновленнях цього розташування). Було встановлено 41 порушення крайового прилягання (19,4 %) та 40 порушень кольорової відповідності (18,9 %), а також 32 випадки підвищеної шорсткості (15,2 %) та 28 порушень анатомічної форми реставрацій (13,3 %). Крайове забарвлення визначено у 19 реставраціях (9,0 %). Встановлені кількісні показники порушень у відновленнях пришийкової локалізації свідчать про те, що навіть за достатнього візуального контролю ймовірність розвитку вторинного карієсу у відновлених зубах, а також інших ускладнень є достатньо високою.

**Висновки.** Проведений аналіз стану прямих фотокомпозиційних відновлень зубів за загальноприйнятими клінічними критеріями показав, що порушення мали 67,3 % обстежених відновлень. Найбільше відновлень з порушеннями виявлено за їх локалізації на контактних поверхнях бічних зубів – 88,2 % від їх кількості за такого розташування, найменше відновлень з

порушеннями було за локалізації реставрації на жувальних поверхнях – 47,7 % від їх загального числа.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому доцільним видається проведення аналізу порушень прямих фотокомпозиційних відновлень залежно від строків їх функціонування, а також від застосованих матеріалів, відповідно до їх складу, властивостей та технології використання.

## References

1. Николаев А. И., Цепова Л. М. Практическая терапевтическая стоматология: учебное пособие: в 3 т. . 10-е издание М.: МЕДпресс-информ; 2018:624.
2. Shelat D. Book review: Understanding Dental Caries: From Pathogenesis to Prevention and Therapy. Br. Dent. J. 2017; 222(12): 912.
3. Colak H, Ercan E, Hamidi MM. Shear bond strength of bulk-fill and nano-restorative materials to dentin. Eur J Dent. 2016;10:40–45.
4. Zorzin J, Maier E, Harre S. Bulk-fill resin composites: polymerization properties and extended light curing. Dent Mater J. 2015;31(1):293–301.
5. Yamamoto T, Hanabusa M, Momoi Y et al. Polymerization stress of dental resin composite continues to develop 12 hours after irradiation. J Esthet Restor Dent. 2015;27(1): 44–54.
6. Колодий Ю. Р. Инновационный нанокompозитный материал в стоматологии. Бюллетень медицинских интернетконференций. 2017;7(9):1418–1419.
7. Al-Harbi F, Kaisarly D, Bader D, El Gezawi M. Marginal integrity of bulk versus incremental fill class II composite restorations. Oper Dent. 2016;41:146–156.
8. Zhu S, Platt J. Curing efficiency of three different curing modes at different distances for four composites. Oper. Dent. 2011; 36(4):362-371.
9. Безвужко Е В, Шпотюк О О. Клінічна оцінка реставрацій із композитних матеріалів з урахуванням гігієни порожнини рота. Клінічна стоматологія. 2017;2:54–59.
10. Удод О А, Бекузарова Х І. Клінічна оцінка фотокомпозиційних відновлень зубів, виконаних за удосконаленими підходами. Вісник проблем біології і медицини. 2018; Вип. 1, 2(143):369– 373.
11. Krämer, Norbert, Reinelt, Christian, Frankenberger, Roland. Ten-year clinical performance of posterior resin composite restorations. Journal of Adhesive Dentistry. 2015;17(5):433–441.
12. Senthamaraiselvi Palaniappan, Liesbeth Elsen, Inge Lijnen, Marleen Peumans. Three-year randomised clinical trial to evaluate the clinical performance, quantitative and qualitative wear patterns of hybrid composite restorations. Clinical Oral Investigations. 2010;14(4):441– 458.
13. Классификация. Available from <https://www.who.int/topics/classification/ru/> – 2019.
14. Ryge G. Клинические критерии. Клиническая стоматология. 1998;3:40–46.



**Chernykh Victor Gennadievich**

*Candidate of Medical Sciences,*

*Head of the Surgery Department of the*

*Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka*

*of the Ministry of Defense of the Russian Federation.*

**Kraynyukov Pavel Evgenievich**

*Doctor of Medical Sciences,*

*Head of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka*

*of the Ministry of Defense of the Russian Federation.*

**Bondareva Natalia Vladimirovna**

*senior intern of the Surgery Department of the*

*Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka*

*of the Ministry of Defense of the Russian Federation.*

**Efremov Konstantin Nikolaevich**

*senior intern of the Surgery Department of the*

*Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka*

*of the Ministry of Defense of the Russian Federation.*

*Federal State Institution*

*“Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka”*

*of the Ministry of Defense of the Russian Federation.*

## PREVENTING DAMAGE TO THE NERVES OF THE INGUINAL REGION DURING THE LICHTENSTEIN OPERATION

Hernioplasty takes the first place in the list of operations performed in surgical hospitals. More than 20 million herniotomy operations are carried out in the world every year [7]: more than a million operations in the EU countries, about 700 thousand - in the USA, and around 500 thousand - in Russia [10].

The inguinal localization's share in the list of anterior abdominal wall hernias is about 74.8% [4]. European Hernia Society (EHS) recommends carrying out the Lichtenstein alloplasty or laparoscopic hernioplasty as the primary surgical treatment for inguinal hernias. Laparoscopic surgical methods (TAPP, TER) show minimal percentage of relapses, however, they do have drawbacks (high price, technical complexity, special equipment, a long period of training, high risk of complications).

In the Russian modern economic conditions reliable methods, which include local anesthesia and have a short recovery period, are highly demanded. The Lichtenstein operation is carried out with the use of local anesthesia, is characterized by technological simplicity and is available in every surgical hospital. Reticular graft made it possible to reduce the number of hernias with relapses to 1.2-2.2% [16]. The Lichtenstein operation is considered to be the “gold standard” in the inguinal hernias treatment. However, the absence of relapses after the operation is one of the most important factors concerning the quality of treatment, but it is not the only one. Nowadays, an increasing number of articles cover other aspects of herniotomy. Postoperative pain syndrome is regarded to be one of the main problems associated with the implants use in herniotomy [6]. Intense pain in the inguinal region can be diagnosed any time after the surgery. Chronic pain is pain that lasts more than 3 months after the surgery and negatively affects patient's daily activities. The “mesh inguinodinia” term, which means chronic inguinal pain after the mesh implantation, has been first implemented in 1998 [12].

Pathological pain prolongation is often caused by nerve inflammation. According to European Hernia Society (2012), such a condition is diagnosed in about 10-12% of cases. The onset of persistent neuralgia and paresthesia in the place of operation in 5–20% of cases is associated with compression or nerve damage in the inguinal region caused by the mesh fixing [5]. A number of representative forums were devoted to the issues of postoperative pain syndrome in herniology. At the International Conference on herniology in Hamburg in 2007, three main risk factors of the chronic pain onset were identified: influence of the surgical method, characteristics of the implant and method of its fixation [9]. At the International conference on the etiology of causalgias after hernioplasty operations in Rome in 2008, direct nerve damage was called the main cause of chronic pain after an open or laparoscopic herniorrhaphia [6].

A number of patients experience recurrence of inguinal pain in 3 months after the surgery or more [15]. The cause of recurrent pain is not completely clear now. There might be a connection between late recurrence of pain and restoration of functioning of sensory nerves that have been damaged during the operation. We cannot exclude as well that it is a possible reaction of the organism to a foreign object [6].

There are several ways how to fix the mesh. Self-locking meshes (“Progrid” by Covidien, “Adgezix” by Bard) do not require additional anchoring, but are distinguished by its high price and complexity of fixing it in the wound. Glue fixation (with “Tissukol”, “Cyancrylate”, “Bio-glue” adhesives) eliminates mechanical damage to the nerve trunks, but it can cause adhesive obstruction. It is as well high priced and is rarely practiced by surgeons. In addition, there is no data on the rate of connective tissue germination through adhesive bonding [2]. Some surgeons do not consider this kind of fixation sufficiently reliable [1,

11]. There is still no consensus on the effect of adhesive on the intensity of chronic pain [6].

In case of laparoscopic surgery on small oblique inguinal hernias, it is possible not to fix the graft, since intra-abdominal pressure causes mesh retention during the first day after the operation [2, 8].

The most frequent method of fixing the mesh during the Lichtenstein operation is still ligature. There are five nerves in the inguinal-femoral region: ilioinguinal, genitofemoral, iliohypogastric, femoral and lateral nerve of the thigh. It is possible to identify the nerves during the surgery in 30-35% of cases [3]. When the graft is fixed to the internal oblique muscle of the abdomen, the branches of the ilioinguinal and iliohypogastric nerves accidentally enter the ligature suture, that leads to the prolonged pain syndrome onset in the postoperative period [14].

Thus, the problem of the influence of different technical treatment methods in case of inguinal hernia on the pain syndrome onset is still relevant.

Objective: studying the possibility of degree of pain reducing in the early and late postoperative period after hernioplasty carried out under the developed method.

Materials and methods.

While searching for the ways to raise effectiveness of treatment for inguinal hernias we developed a combined hernioplasty method, which is a modification of the Lichtenstein operation technique. To fix the graft

in a safe and reliable manner we applied a method of attaching the upper edge of the mesh to the inner surface of the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle (invention patent of the Russian Federation N° 2593893, 07/18/2016).

The method is as follows. Dissect the skin, subcutaneous tissue and aponeurosis of the external oblique abdominal muscle under the ordinary method. Isolate the hernial sac from the elements of the spermatic cord all the way to the neck (Fig. 1) and open it along the front surface. Inspect the contents and immerse it in the abdominal cavity. Apply a purse string suture to the area of the neck of the hernial sac (Fig. 2). Using the prolene thread, fix the lower edge of the graft to the poupart ligament with a continuous suture to the point, which is 2 cm more lateral of the internal inguinal ring (Fig. 3). Then form a hole of 8 mm in diameter in the mesh in the projection of the internal inguinal ring center and cut the mesh upwards (Fig. 4). Take the spermatic cord through the prepared hole and place it in front of the mesh. Fix the upper edge of the mesh with a continuous suture not to the aponeurotic part of the internal oblique abdominal muscle, but from the inside to the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle up to the dissection point (Fig.5). Restore integrity of the mesh after expanding it in the inguinal space with a continuous suture with the formation of a window for the spermatic cord of the required size.

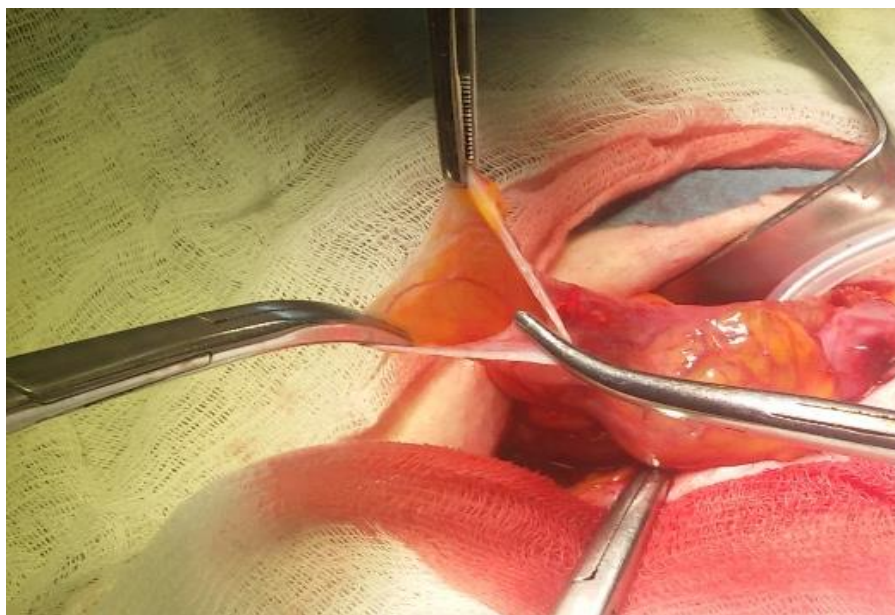
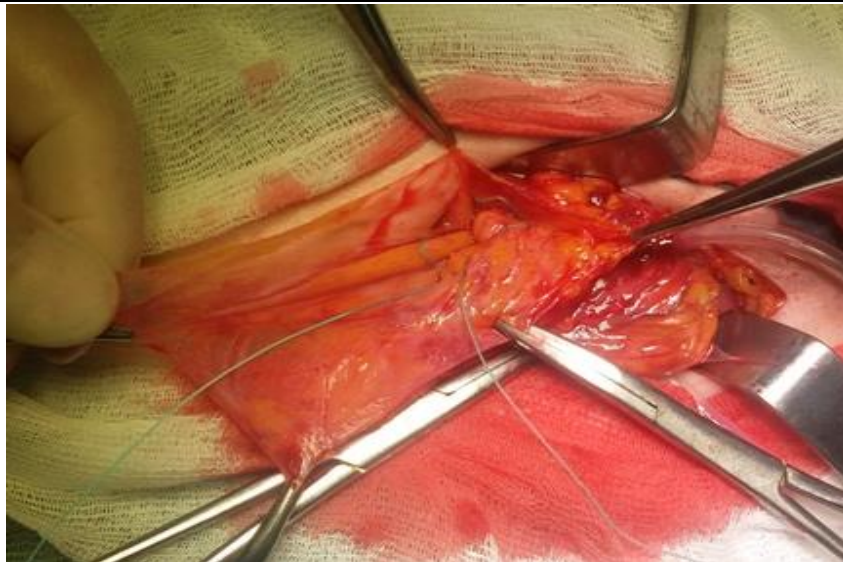
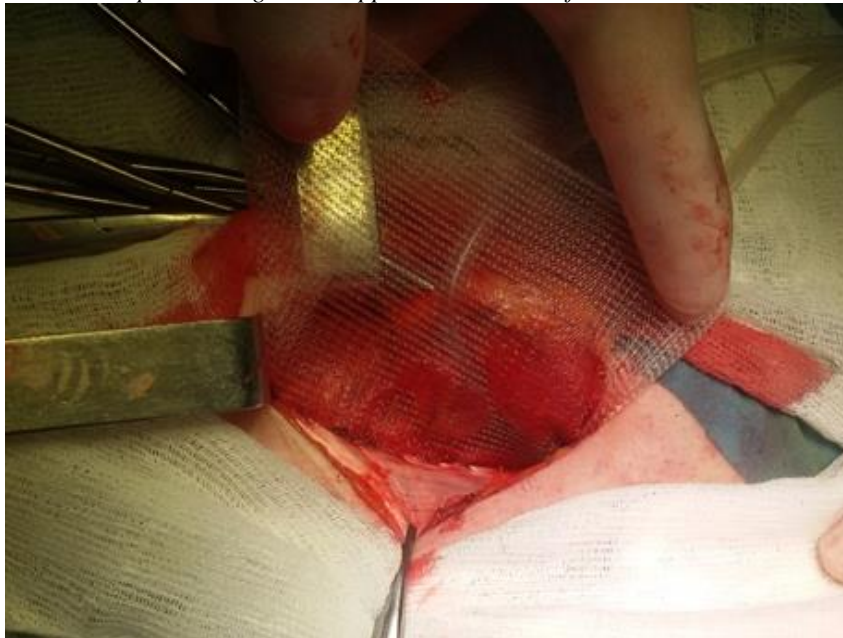


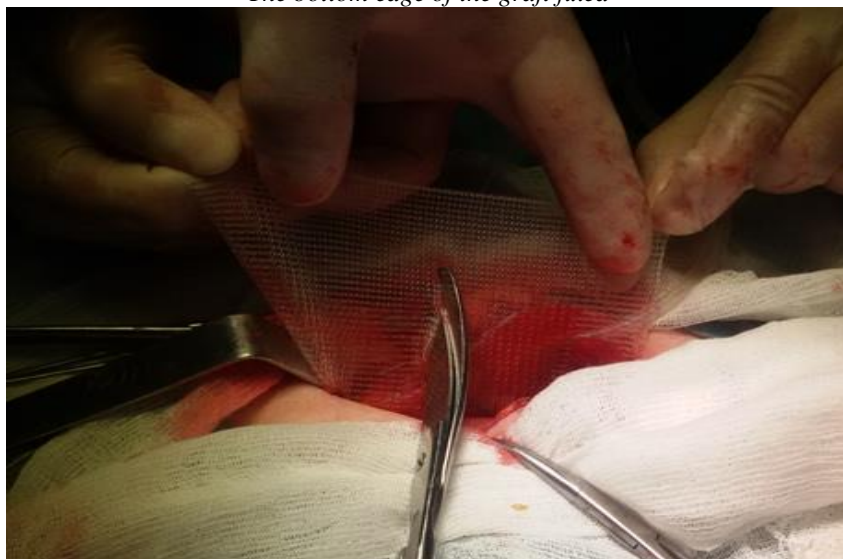
Figure 1  
*Hernia sac isolated*



*Figure 2*  
*A purse string suture applied to the neck of the hernial sac*



*Figure 3*  
*The bottom edge of the graft fixed*



*Figure 4*  
*The mesh cut upwards*



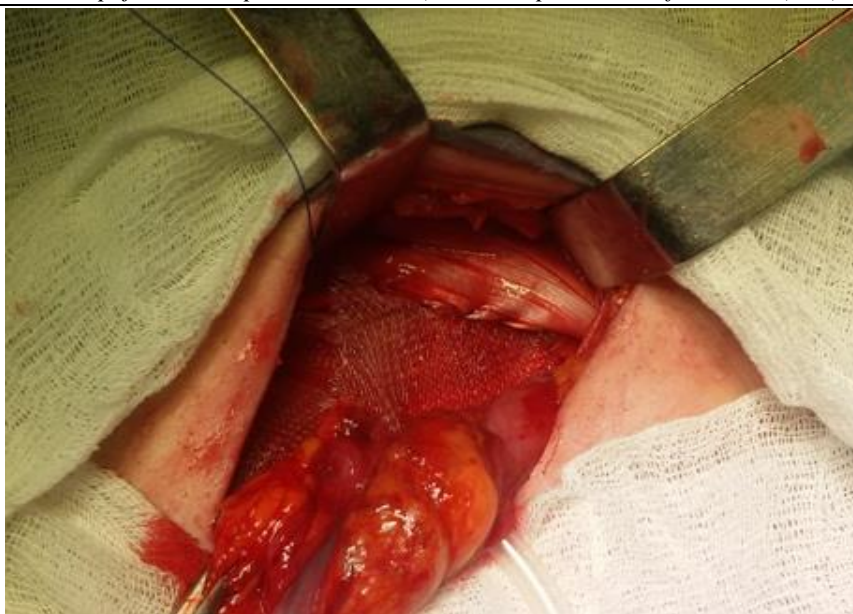


Figure 5

*The top edge of the mesh fixed from the inside to the aponeurosis of the external oblique muscle*

Sew the aponeurosis of the external oblique abdominal muscle over the spermatic cord edge-to-edge. Complete the operation with a continuous intradermal suture.

Results and discussion. The study includes 195 cases of inguinal hernias - patients from 32 to 74, who had a hernioplasty from 2010 to 2015. 185 patients (94%) are men, 10 (6%) are women. Right-sided hernias were diagnosed in 116 cases (60%), left-sided - in 69 (35%), bilateral in 10 (5%). Oblique hernias were diagnosed in 129 (66%) cases, direct ones - in 66 (34%) cases. All the patients were operated with local infiltration anesthesia - 0.5% novocaine solution after a standard premedication (promedol, relanium). In most cases lightweight polypropylene mesh of 6x11 cm was used. Antibiotic prophylaxis was used in all the cases. Intraoperative complications were not diagnosed. The duration of an operation was  $53 \pm 6$  min. The duration of staying in the hospital was  $7 \pm 1$  days. Some of the patients could be discharged much earlier; however, as they are military personnel they stayed in the hospital until the sutures were removed. In the early postoperative period, four patients had an infiltration in the postoperative wound area, in all cases it was stopped conservatively, with the prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. Acute urinary retention was diagnosed in three cases of elderly patients with concomitant benign prostatic hyperplasia of the prostate gland, and it was stopped with a temporary installation of a Foley catheter. The degree of pain in the early postoperative period was assessed with the help of VAS. All the patients assessed the intensity of their postoperative pain as moderate on the first day after the surgery and as low in the next 2 or 3 days. Postoperative pain in 176 (90.3%) cases was stopped with the prescription of non-opioid analgesics of standard dosages: ketonal mixed with dimedrol or intramuscular injections of diclofenac. The duration of the pain treatment did not exceed 3 or 4 days. A moderate pain syndrome was diagnosed on the first day

after the surgery. Afterwards, the degree of pain decreased to discomfort in the postoperative area. More NSAID injections during the next 3 or 4 days after the surgery were used to reduce the feeling of discomfort and inflammatory reaction in the postoperative area. In 19 (9.7%) cases the postoperative pain syndrome was worse and, in addition to the standard scheme of injections, required intramuscular tramadol solution injections at night. These patients complained of moderate pain in the inguinal region and before surgery, which is likely due to the preoperative neuritis of one of the inguinal nerves. The duration of the pain treatment for these patients was  $6 \pm 1$  day after the surgery. All the patients awoke on the first day after the surgery.

All the patients were examined in different periods of time after the surgery: from one month to five years. Hernia relapses and chronic pain syndrome cases during the indicated period of observation were not diagnosed.

#### Clinical example.

Patient A., 42, was treated in the surgical department of FSI "CMCH named after P.V.Mandryka" of Ministry of Defense of the Russian Federation with a diagnosis: "Acquired reducible oblique inguinal hernia on the right". He considers himself a patient for about three years, when he first noticed a bulging in the right inguinal region during straining. He did not seek for any medical help. Because of the hernia increase in size and pain in the right inguinal region, he applied to the surgeon and was referred for inpatient treatment. When applied to, he was in satisfactory condition. There were neither respiratory, nor hemodynamic disturbances. Visually, in the right inguinal region, a tumor-like formation of 5x7x6 cm was determined, of soft-elastic consistency, painless, reducible to the abdominal cavity, the external inguinal ring was expanded to 3 cm, the cough impulse symptom was positive. A surgery with local infiltration anesthesia - 0.5% novocaine (350 ml) solution - was

carried out under the present method. During the operation: the posterior wall of the inguinal canal was stretched, the internal inguinal ring was expanded to 3,5 cm. The hernia sac of 6x8x5 cm was placed in the elements of the spermatic cord, isolated up to the neck and opened; the contents – a strand of omentum - were immersed in the abdominal cavity. In the area of the hernial sac neck, a purse string suture was applied from the inside under the visual control. The posterior wall of the inguinal canal was restored by suturing the stretched transverse fascia with a continuous suture without tension. A prolene transplant 6x11 cm was fixed on the prepared bed. The spermatic cord was taken through the prepared hole and placed in front of the mesh. The allograft was fixed with a continuous suture under the described method. Over the spermatic cord, sheets of aponeurosis were stitched edge-to-edge. The wound was sutured under to the ordinary method.

In the postoperative period, no problems were diagnosed. Pain syndrome was negligible; it was stopped with non-opioid analgesics. The wound closed after the first saturation, the sutures were removed on the 6<sup>th</sup> day. The patient was examined in one month and one year after the surgery. There is not any data on hernia relapses in this case.

#### Literature:

1. Egiev V.N. Pain and hernia surgery // *Hernia*. - 2007. - №3 (15). - p.45-48.
2. Egiev V.N., Voskresensky P.K. *Hernia*. "Medical practice - M", M.: 2015. - p.69.
3. Zhebrovsky V.V. Abdominal hernia surgery. - M. "Medical Information Agency", 2005. – p. 229.
4. Panov V.V., Kulikov A.G., Zherebtsov E.S., Kim I.Yu. The use of polypropylene reticular explants in the surgical treatment of inguinal hernias in a garrison military hospital. Thesis XII Congress of Surgeons of Russia, Rostov-on-Don. - 2015. - p. 505-506.
5. Protasov A.V., Bogdanov D.Yu., Matveev N.L., Kurganov I.A., Kumukov M.B. Abstracts of the XII Congress of Surgeons of Russia, Rostov-on-Don. - 2015. - p. 209.
6. Sbrodov M.I., Bogdanov D.Yu., Kumukov M.B. Causalgia after hernioplasty // *Endoscopic Surgery* - 2013. - №5. – p. 51-57.
7. Trukhalev V.A., Demchenko V.I., Vlasov A.V., Spiridonov V.I., Kolesnikov D. L., Panyushkin A.V., Dunaeva E.S., Safronova E.V., Kukosh M.V. Abstracts of the XII Congress of Surgeons of Russia, Rostov-on-Don. - 2015. - p. 817 - 818.
8. Cherepanin A.I., Povetkin A.P., Lutsevich O.E., Gallyamov E.A., Abramov I.S. Atlas of surgery complications of the anterior abdominal wall hernias. - M. - "Goetar Media", 2017. – p. 200.
9. Shalashov S.V., Buslaev O.A., Egorov I.A., Mikhailov A.L. The severity of pain after various types of inguinal plastics // *Bulletin of the Eastern Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. - 2010.- №3. - p. 184-187.
10. Shevchenko Yu.L., Kharnas S.S., Egorov A.E. // *Annals of surgery*. - 2003 - №1. – p. 20-23.
11. Campanelli G. Randomized, controlled, blinded trial of Tissucol/Tisseel for mesh fixation in patients undergoing Lichtenstein technique for primary inguinal hernia repair: rationale and study design of the TIMELI trial // *Herniology*. – 2006. - №4 (16). – p. 49-50.
12. Heise C., Starling J. Mesh inguinodinia: a new clinical syndrome after inguinal herniorrhaphy? *J Am Coll Surg* 1998; p. 187: p. 514-518.
13. Lichtenstein I.L., Shulman A.G., Amid P.K. Twenty questions about Hernioplasty // *Amer. Surg.* - 1991 - Vol.57- N11 – p. 730-733.
14. Mazin J.B. Causes of postoperative pain following inguinal hernia repair. *Pract pain manag.* 2012; p. 4: p. 27-28.
15. Smeds S., Kald A., Lofstrom L. Chronic pain after open inguinal hernia repair: a longitudinal self-assessment study. *Hernia* 2010; p. 14: p. 249-252.
16. Toy F.K., Smoot R.T. Laparoscopic hernioplasty update. *Laparoendosc. Surg.* 1992; p. 2; p. 197-205.
17. Wantz G.E. Testicular atrophy and chronic residual neuralgia as risks of inguinal hernioplasty // *Surg. Clin. North Amer.* 1993. – Vol 73. – p. 571-581.

## АЛГОРИТМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ТОНОМЕТРА

**Аннотация.** Создание артериального тонометра, способного без манжеты мониторировать уровень систолического и диастолического давления с медицинской точностью остаётся на сегодняшний день трудноразрешимой проблемой не только из-за отсутствия приемлемой конструкции датчика, дающего надежные показания пульсовых волн (ПВ), но и во многом по причине отсутствия изученных закономерностей взаимосвязи формы ПВ лучевой артерии с уровнем артериального давления (АД). Данная статья имеет целью описать возможные подходы при поиске алгоритмов взаимосвязи контура ПВ лучевой артерии и показателей АД.

**Ключевые слова:** Пульсовая волна, гипертония, волоконно-оптические датчики, кардиомеханосигналы, тонометр Короткова, сердечно-сосудистая система, артериальный тонометр, сфигмография высокого разрешения.

Длительные наработки, связанные с данными и легли в основу создания таблицы исследованием ПВ, привели к систематизации трафаретов, отображенной на рисунке 1.

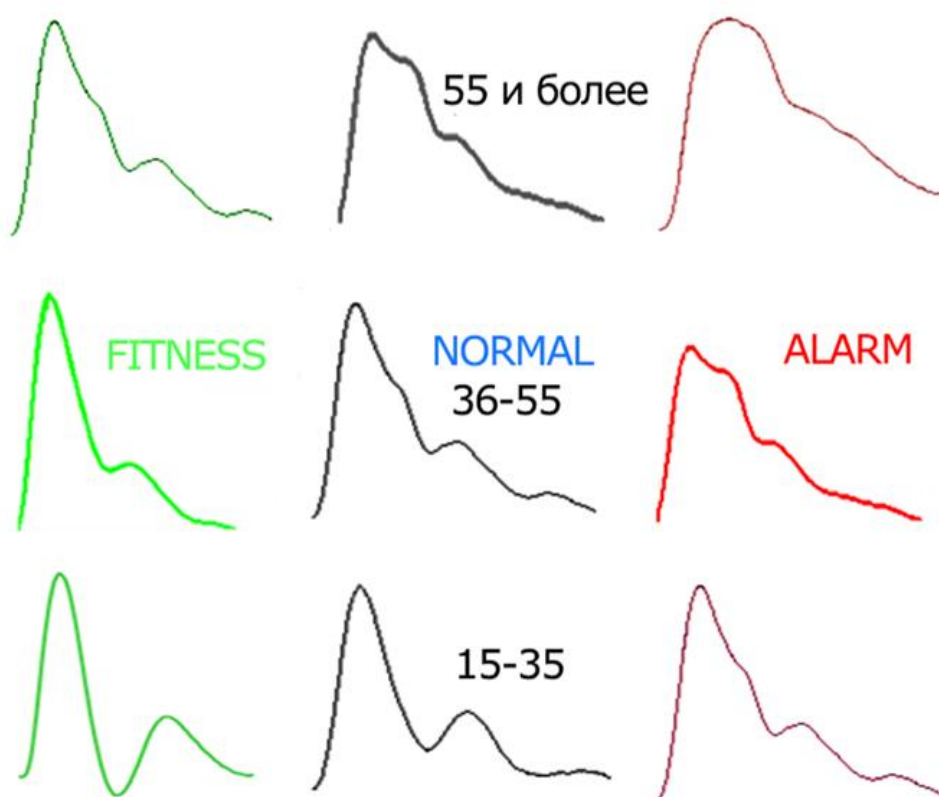


Рисунок 1 - Трафареты изменений формы ПВ лучевой артерии в зависимости от возраста и состояния человека

ПВ расположены по вертикали снизу вверх по признаку увеличения возрастного диапазона. По горизонтали слева направо - по признаку увеличения периферического сопротивления сосудов. Известно, что с возрастом большинство людей переходят в группу гипертоников. Поэтому одно из главных наблюдений сводится к тому, что признаком увеличения АД является изменение формы вершины ПВ от острой до более круглой. В районе лучевой артерии ПВ имеет характерную форму с двумя откликами на заднем скате, которые являются результатом множественного отражения главного пика и наложения (суперпозиции)

отраженных волн. Эти ПВ классической формы лежат на главной диагонали квадрата с наклоном влево и соответствуют представлениям об амплификации ПВ, в результате чего на лучевой артерии волны имеют большую крутизну переднего ската и большую амплитуду, чем соответствующие им волны сонного пульса. Это наблюдение легло в основу будущего алгоритма для определения АД, т.к. форма волны в районе вершины на контрольном расстоянии от максимума характеризуется соотношением величины реперов  $A_3/A_2$  (рисунок 2 [1]).

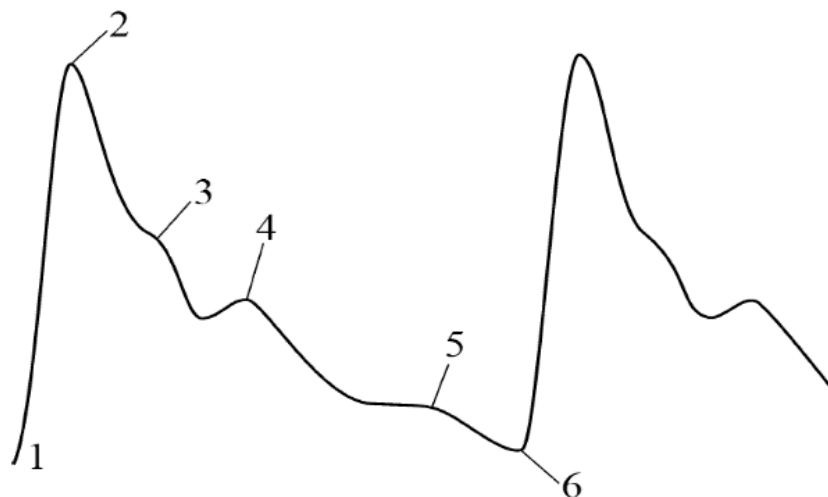


Рисунок 2 – ПВ лучевой артерии

Вторым фактором, влияющим на АД безусловно является изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Таким образом, в первом приближении алгоритм представлял собой полином из двух членов, являющихся множителями функций от значения периферического сопротивления сосудов ( $A_3/A_2$ ) и относительного изменения ЧСС. Естественно, алгоритм реагировал только на изменение АД и требовал первоначальной калибровки с обычного тонометра. Для проверки точности показаний прибора, созданного на основе одноточечного датчика ПВ был использован международный стандарт DIN EN 1060-4. Впервые испытания были проведены совместно с немецкой фирмы «Медисана» в 2009 и 2010 гг. и дали положительные результаты при проверке по тонометру Короткова. Группа испытуемых составляла в Хилдене 16 чел. Параллельно испытания проводились в Москве. Московская группа составила 14 чел. Первые положительные результаты привели к созданию мобильных медицинских устройств, которые были предназначены для придания «Умным» часам функции измерения АД с медицинской точностью. Однако следует отметить, что соответствие точности при испытаниях по стандарту DIN EN 1060-4 не удовлетворило некоторых будущих инвесторов проекта, т.к. указанный стандарт нацелен в основном на испытания тонометров – осциллометров, которые принципиально не дают

точных показаний при повторении замеров. Артериальный тонометр, напротив, дает очень стабильные показания при повторе замеров. Поэтому возникли сомнения в плане стабильности сохранения калибровки при более длительных испытаниях. Действительно, при более тщательных исследованиях оказалось, что первичная калибровка со временем может меняться и показания начинают расходиться.

В результате работа была продолжена и привела к созданию адаптивного алгоритма, требующего дополнительных калибровок, во время которых первичный полином приспособлялся (адаптировался) под особенности конкретного пользователя. Вторичные калибровки проводились примерно раз в неделю при длительном использовании артериальным тонометром и выражались в итерационных процедурах с целью попадания в допуск, назначенный стандартом. После этого замеры продолжались уже с подновленным полиномом.

Прибор с адаптивным алгоритмом прошел валидацию на площадке ФГБУ РК НПК в 2016 г. Результаты испытаний сведены в таблицу 1а. В экспериментах приняли участие 5 добровольцев различного возраста, пола и с различным гипертоническим статусом. Эксперименты проводили по схеме, задаваемой упомянутым выше стандартом. Как следует из таблицы 1а **все измерения находятся в допуске, задаваемом стандартом.**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ НА ТОЧНОСТЬ

а) 2016 г.

№№	Пациент		Откл. АДв (мм.рт.ст.)	Откл. АДн (мм.рт.ст.)	Допуск (мм.рт.ст.)
1.	Р.А.Н., 67 лет, нормотоник	средн.ар.	4,2	-0,6	±5
		стандарт	6,7	5,57	8
2.	Б.Н.Д., 64 года, гипертоник	средн.ар.	2,8	-0,8	±5
		стандарт	5,14	6,54	8
3.	Я.И.С., 65 лет, гипертоник	средн.ар.	-0,6	-2,6	±5
		стандарт	7,84	5,5	8
4.	С.М.В., 50 лет, гипотоник	средн.ар.	3,8	-1,6	±5
		стандарт	7,09	4,69	8
5.	Г.О.Н., 43 года, гипотоник	средн.ар.	0	0,2	±5
		стандарт	4,43	7,96	8

б) 2017 г.

№№	Пациент		Откл. АДв (мм.рт.ст.)	Откл. АДн (мм.рт.ст.)	Допуск (мм.рт.ст.)
1.	Ж.А.В., 39 лет, гипертоник	средн.ар.	-2,83	-1,42	±5
		стандарт	8,44	3,45	8
2.	Ф.В.И., 60 лет, гипертоник	средн.ар.	2,50	-2,67	±5
		стандарт	9,92	3,70	8
3.	М.Д.А., 65 лет, гипертоник	средн.ар.	-5,67	0,68	±5
		стандарт	6,89	3,10	8
4.	Ф.Ю.А., 76 лет, гипертоник	средн.ар.	2,42	3,25	±5
		стандарт	6,75	4,50	8

Следующий этап работы был вызван предложением Ульяновского Центра Трансфера Технологий (УЦТТ) проверить стабильность сохранения калибровки с обязательным разрывом по времени испытаний не менее суток. Вновь испытания проводили на площадке ФГБУ РК НПК уже в 2017г. Последовательность испытаний следующая: проводятся 3 замера АД тонометром Короткова. Затем 4-й замер по Короткову становится калибровочным для испытуемого прибора.

**На первом этапе** проводили подряд 6 замеров артериальным тонометром с контролем по Короткову (соответственно они имеют №№ 4-9). При этом разрешается одна дополнительная калибровка на замере №6. Замер №9 предусматривает переустановку артериального тонометра на руке с целью выявления влияния позиционирования датчика. **На втором этапе** (он проводится в другой день) замеры №№ 10-12 делают с сохранением калибровки 1-го этапа. Замер №13 сопровождается дополнительной калибровкой, затем следуют замеры №№14,15. После этого производится выдача отчета. Всего

испытаниям подверглись 4 добровольца с различным возрастом и гипертоническим статусом. По результатам испытаний составлена таблица 1б. Из таблицы следует, что из 16 результатов 13 находятся в допуске, а остальные имеют очень небольшие отклонения.

Следует отметить, что алгоритм в этих испытаниях был модифицирован по принципу пересчета показателей при адаптации только в данном и последующих замерах, тогда как раньше при каждой калибровке пересчитывались все показания, включая и ранее измеренные. Сравнение данных испытаний 2016 г. и 2017г. показывают, что основной проблемой артериального тонометра является возможное отклонение первоначальной калибровки.

Дополнительно был подготовлен модуль, учитывающий фактор изменения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), т.к. в отдельных случаях была отмечена ситуация сохранения формы вершины ПВ при изменении АД. Разрыв испытаний по времени при этом составил 3 часа (см. рисунок 3).



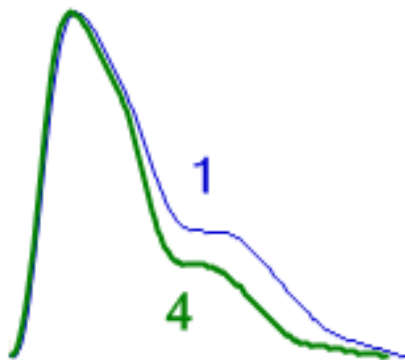


Рисунок 3 – Изменение ПВ лучевой артерии при замере с интервалом 3 часа.

ПВ №1 соответствует АД 107/74 мм рт. ст.; ПВ №4 соответствует АД 144/97 мм рт. ст.

Ситуация, соответствующая рисунку 3, была отмечена на испытуемом 36 лет с гипертоническим статусом, находящемся под воздействием медикаментов. АД после перерыва 3 часа существенно увеличилось (как следует из подписи к рисунку 3), тогда как артериальный тонометр показания не изменил ввиду сохранения формы вершины ПВ и ЧСС. Однако прибор зарегистрировал изменение СРПВ от 5,89 м/с до 6,01 м/с. Введение в алгоритм дополнительного множителя, учитывающего СРПВ, привело к получению удовлетворительного совпадения по точности АД. Методика определения СРПВ только по одному каналу ПВ была ранее разработана авторами и описана в статье [2]. Существенную роль в развитии алгоритмики сыграла задача определения с помощью замеров ПВ наиболее важного для диагностики параметра центрального аортального систолического выброса (CASP). Лидером в этой области считается австралийская фирма «Сфигмокор». Однако прибор этой фирмы представляет собой датчик карандашного типа, который следует держать рукой. Другой недостаток заключается в отсутствии беспроводных аппаратных решений. Датчик фирмы «Сфигмокор» является одноточечным и проблема его позиционирования решается кустарным способом переустановки датчика. Качество съемки ПВ абсолютно идентично нашей разработке. Для проверки алгоритма определения CASP по

методике разработанной в ИМАШ РАН, была проведена валидация нашего прибора по аппаратуре фирмы «Сфигмокор». Результаты и методика описаны в статье [3]. В отличие от методики «Сфигмокор» нами применялся не единый пересчетный функционал, а функционал, зависящий от СРПВ.

Далее работа строилась по пути, отражающему пожелания всех сторонников проекта артериального тонометра, а именно: разработать такой алгоритм расчета АД, который бы не нуждался в калибровке по обычному тонометру. Это направление было заложено еще в 2009г. во время совместных испытаний на фирме «Медисана» и фактически продолжается и сейчас.

Существенную информацию по определению гипертонического статуса сердечно-сосудистой системы человека может дать статистический анализ взаимосвязей с АД таких данных как возраст, рост, вес, пол пациента. Дополнив эти данные результатами измерения пульсовых волн (коэффициент периферического сопротивления сосудов, скорость пульсовой волны и индекс эластичности сосудов), можно говорить о разработке безманжетного метода неинвазивного определения АД без предварительной калибровки тонометром.

Начнем с влияния возраста на АД. Для этого обратимся к результатам, известным в клинической практике еще из классических источников [ 4 ]. Графическая зависимость приведена на рисунке 4.

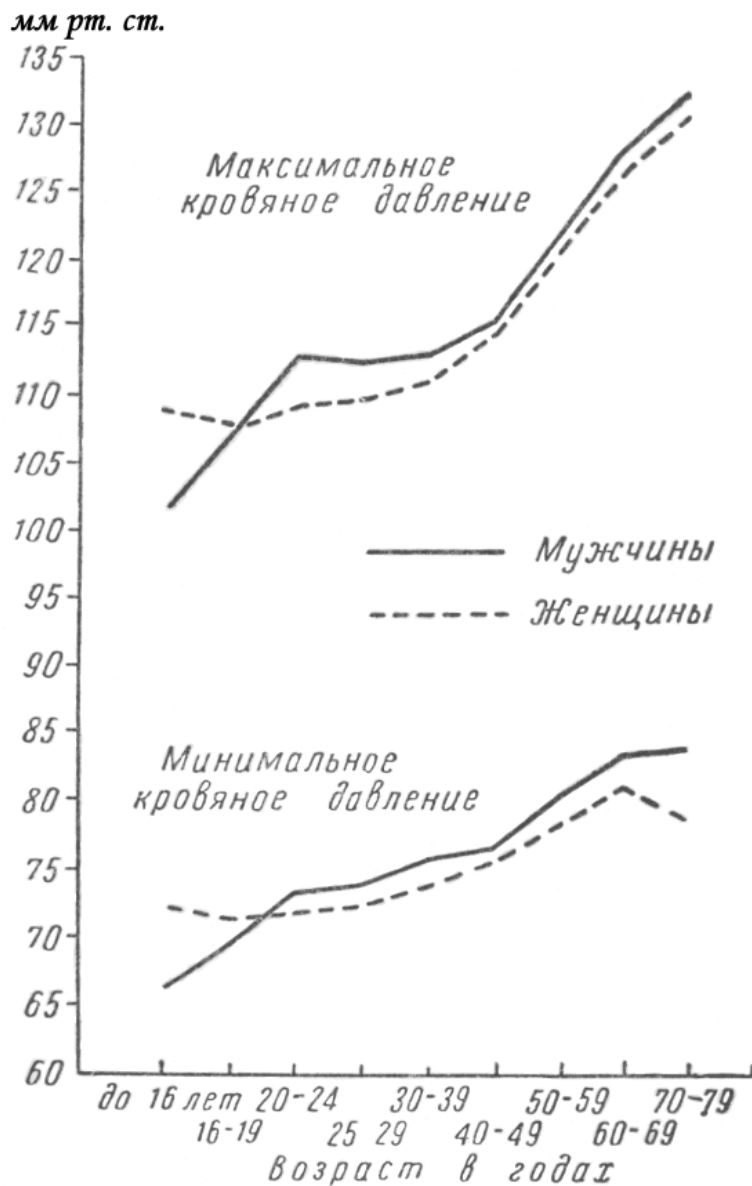


Рисунок 4 - Средние нормы максимального и минимального артериального давления по возрастам (данные Института терапии АМН СССР)

Аппроксимация зависимости верхнего АД от возраста может быть приблизительно выражена следующим членом полиномиального ряда.

$(YO / 54,5)^j$ , где: YO - возраст, лет; j - степень данного члена полинома.

Аналогично учтем и другие факторы. При этом конечный полином для определения верхнего АД ( $АД_в$ ) будет выглядеть следующим образом:

$$АД_в = 120 \left( \frac{YO}{54,5} \right)^2 \left( \frac{P}{L-100} \right)^n S^h \left( \frac{14}{S} \right)^i (1,43K_p)^r,$$

где: p-вес, кг; L-рост, см; n-эмпирический показатель степени; S=1 (для мужчин); S=0,96 (для женщин); h=1; S-индекс скорости распространения пульсовой волны (расстояние между точками 2 и 4 на рисунке 2); i-эмпирический показатель степени;  $K_p$ -коэффициент ригидности сосудов (определяется по методике, изложенной в источнике [1]); r-эмпирический показатель степени, при этом нижнее АД ( $АД_н$ ) подлежит расчету по формуле:

$$АД_н = 0,66 АД_в$$

На группе из 23 человек был проведен цикл исследований, посвященный проверке данного алгоритма. Группа состояла из добровольцев с различным гипертоническим статусом: гипотоников (7 человек), нормотоников (8 человек) и гипертоников (8 человек). Эксперименты проводили в Москве (ИМАШ РАН) и Хилдене (Германия). Контрольные тонометры типа ХГД и МТП, а также специалисты по замеру артериального давления профессиональными тонометрами были любезно предоставлены немецкой фирмой «Медисана». Для расчета погрешностей определения АД применяли методику, изложенную в стандарте «DIN EN 1060-4». Эта методика включает в себя определение случайной и систематической погрешностей при испытании стандартного и контрольного тонометров путем последовательного измерения давления на одном пациенте, как для верхнего, так и для нижнего давления. В соответствии со

стандартом сравниваются отклонения средних арифметических показателей для выборки 5-15 замеров. Допуск на отклонение соответствует  $\pm 5$  мм рт. ст. Затем вычисляют систематическую погрешность («стандарт») по формуле:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n} \sum (x_i - x)^2}$$

Допуск по систематической погрешности составляет 8 мм рт. ст. Поскольку в нашем случае отклонения показателей различных пациентов

носят по своей природе случайных характер, расчет систематической погрешности смысла не имеет. Поэтому проводили расчет только случайной погрешности по совпадению данных артериального тонометра и показаний тонометра Короткова. Результаты сравнения и расчет погрешности приведен ниже в таблице 2.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПО РАСЧЕТУ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЗАМЕРАМ ТОНОМЕТРОМ КОРОТКОВА**

Группы	№№	Тонометр Короткова	Артериальный тонометр	Разница по АД <sub>в</sub>	Разница по АД <sub>н</sub>
№1 Гипо- Тоники	1	104/70	95/63	-9	-7
	2	114/68			
	3	97/64	94/62	-3	-2
	4	110/75	114/76	4	1
	5	106/75	110/74	4	-1
	6	110/64			
	7	105/74			
№2 Нормо- тоники	8	120/80	109/73	-11	-7
	9	122/80	96/64	-26	-16
	10	114/71			
	11	128/75	125/83	-3	8
	12	116/77			
	13	119/76	122/82	3	6
	14	119/71			
№3 Гипер- тоники	16	134/78	121/81	-13	3
	17	146/103			
	18	169/95			
	19	165/114	133/90	-32	-24
	20	153/91	164/110	11	19
	21	161/99	140/94	-21	-4
	22	178/84			
23	150/100	140/94	-10	-6	
Отклонение по среднему арифметическому				-8,15	-2,31
Допуск				$\pm 5$	$\pm 5$

В соответствии с таблицей 2 сопоставимые данные имеются у 13 пациентов. Расчет дает в случае систолического артериального давления отклонение от -8 до 15 мм рт. ст., в случае диастолического -2,31 мм рт. ст. В обоих случаях результаты можно считать удовлетворительным, т. к. при допуске  $\pm 5$  мм рт. ст. отклонение невелико (всего 3,15 мм рт. ст.).

Такой результат можно считать обнадеживающим и при наборе большей статистики артериальный тонометр может претендовать на медицинскую точность при измерении АД без предварительной калибровки обычным тонометром.

Вывод.

Качественная съемка сигнала пульсовой волны (сфигмография высокого разрешения) позволяет

подойти к созданию мобильного медицинского устройства, способного определять параметры АД комфортным способом без пережатия сосудистого русла манжетой [5]. При этом особую роль при разработке алгоритмов пересчета играет возможность гибкого подхода при учете большого количества нелинейных эффектов и полученных заранее статистических зависимостей. Повидимому, дальнейшее усовершенствование методов расчета позволит не только повысить точность при измерении АД, но и вплотную подойти к разработке артериального тонометра, не требующего калибровки.

#### Литература

1. Явелов И.С., Рогоза А.Н. О новых возможностях сфигмографии высокого разрешения. // Функциональная диагностика, 2009, № 2, с.82-86.

2. Явелов И.С., Рочагов А.В., Явелов О.И. К вопросу об измерении скорости распространения центральной пульсовой волны (СРПВ). // Биомедицинская радиоэлектроника, 2017, № 3, с.66-70.

3. Явелов И.С., Рогоза А.Н., Малыгин А.В., Рочагов А.В., Федянин В.И. Точность измерения аортального систолического давления с помощью волоконно-оптического сфигмографа высокого разрешения. // Биомедицинская радиоэлектроника, 2016, №1, с.70-75.

4. Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. М.: МЕДГИЗ, 1957. - с. 307 (484 с.).

5. Явелов И.С. Способ измерения артериального давления и устройство для его осуществления. Пат. РФ №2685470 от 18.04.2019 г.

*Дашинамжилов Ж.Б.*

*Институт общей и  
экспериментальной биологии СО РАН,  
Доктор Медицинских Наук,*

*Лаборатория безопасности биологически активных веществ*

### **ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СУХОГО *SERRATULA CENTAUROIDES L.* (ASTERACEAE) НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС САМЦОВ**

**Аннотация.** В экспериментах на крысах изучено влияние экстракта сухой серпухи васильковой на репродуктивную функцию крыс самцов.

Установлено, что экстракт сухой *Serratula centauroides L.*, разведенный в воде очищенной в дозе 100 и 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг стимулирует разные аспекты полового поведения и повышает репродуктивную функцию крыс - самцов.

*Ключевые слова:* экстракт сухой *Serratula centauroides L.*, репродуктивная функция, крысы самцы

Исследование функционирования половой системы и возможности ее регуляции представляет не только фундаментальный интерес, но имеет большое практическое значение, поскольку репродуктивное здоровье является важным фактором, определяющим качество жизни человека. Наиболее перспективным направлением в этом отношении является разработка адаптогенных препаратов на основе сырья природного происхождения, обладающих рядом преимуществ по сравнению с синтетическими средствами: содержат, как правило, широкий спектр биологически активных веществ; обладают несколькими видами фармакологической активности; характеризуются плавным нарастанием фармакологического эффекта [5]. Немаловажным свойством препаратов природного происхождения является низкая токсичность и отсутствие неблагоприятных побочных реакций при длительном приеме, что имеет особое значение в виду широкого распространения лекарственной болезни [7].

В связи с вышесказанным в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН разработан экстракт сухой *Serratula centauroides L.*

**Целью** настоящего исследования явилось определение влияния *Serratula centauroides L.* на процессы репродукции крыс самцов.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Лекарственное растительное сырье было собрано в летний период 2017 г. в Агинском и Могоутуйском районах Забайкальского края. При их сборе учитывали требования Государственной фармакопеи [4] по заготовке растительного сырья, собранное сырье подвергали сушке в хорошо проветриваемом помещении. Влажность высушенного сырья определяли по методике, рекомендованной Государственной фармакопеей [4].

Объектом исследования служил экстракт сухой из надземной части серпухи васильковой (*Serratula centauroides L.*), полученный методом трехкратной экстракции этиловым спиртом с последующим выпариванием, ультразвуковой сушкой и измельчением. Экстракт представляет собой сумму экстрактивных веществ, относящихся к различным классам химических соединений: экистероидам, флавоноидам, сапонином, полисахаридам, аминокислотам, дубильным веществам, витаминам и др.

При исследовании острой токсичности использовался метод [2, 18-22]. Водный раствор

экстракта *S. centauroides* вводили однократно внутривенно и внутривентально в дозах 3500, 5000, 6500 и 8000 мг/кг в объеме 10 мл/кг. Установлено, что при внутривентальном введении дозы 5000 мг/кг через 1,5 часа погибла одна крыса. В группе, получавшей исследуемый экстракт в дозе 6500 мг/кг, погибли 2 крысы через 1 час после введения. При увеличении концентрации изучаемого средства до 8000 мг/кг, все животные погибли в первый час после введения. При этом наблюдали признаки интоксикации в виде снижения активности, тахикардии, учащения дыхания. В последующем у животных дыхание становилось поверхностным, развивались судороги клонико-тонического характера. Гибель животных наступала при остановке дыхания. При последующем вскрытии животных наблюдался экссудат в брюшной полости и кровоизлияние в грудную полость, свидетельствующие о токсическом шоке. При внутривенном введении испытуемого средства в указанных дозах все животные выжили. Вычисленное значение ЛД<sub>50</sub> при внутривентальном введении составило 5700±150 мг/кг, что позволяет отнести сухой экстракт *S. centauroides* к практически нетоксичным средствам по классификации К. Сидорова (1973) и Н. Hodges, R. Sterner [1, 103-109].

Исследования проведены в летне-осенний период на половозрелых беспородных белых крысах линии Wistar: 50 самцах и 50 самках 4-месячного возраста, массой тела 200 - 210 г. Животных содержали в виварии с учетом правил, принятых Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах для научных целей (Страсбург, 1986). Испытуемые крысы самцы перед началом экспериментов были разделены на 5 равных групп (по 10 особей): 1-я группа была контрольной (интактная), а 2, 3 и 4 -я группы были опытными, которым внутривенно вводили ЭССВ (экстракт сухой серпухи васильковой) разведенный в воде очищенной в дозах 50, 100 и 150 мг/кг, соответственно, в объеме 10 мл/кг ежедневно в течение 14 дней 1 раз в сутки. В качестве препарата сравнения – в 5 группе в использовали dealкоголизированный экстракт жидкий левзеи сафлоровидной (ДЭЖЛС) в дозе 5,0 мл/кг (изоэффективная доза, установленная опытным путем). Животные контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме.

Тестирование полового поведения проводили на «площадке зоосоциальных предпочтений» на второй день после завершения курса введения ЭССВ или препарата сравнения [3, 34-37]. При этом, к испытуемому самцу, помещенному на

площадку за 20 мин до тестирования, подсаживали интактную самку. Наблюдение за парой вели в течение одного часа при инфракрасном освещении. В этот период у самцов фиксировали латентный период первого подхода к интактной самке и длительность полового поведения, в котором учитывали процептивное поведение (латентный период и время, проведенное около самки) и рецептивное поведение (по количеству эмоциональных подходов и лордозов, свидетельствующих о готовности самца к спариванию). В параметре «эмоциональные подходы к самке» учитывали элементы обнюхивания и взаимного груминга. Спаривание проводили в течение 14 дней.

Во второй серии опытов тестирование полового поведения крыс самцов проводили на «площадке зоосоциальных предпочтений», разделенной перегородкой с закрытыми «дверцами» (заслонкой), также на второй день после завершения курса введения ЭССВ или препарата сравнения [3, 34-37]. Перед началом эксперимента - крыс (самца и самку) для привыкания (адаптации к «отсеку») помещали по разным «камерам» изолированным друг от друга и содержали в течение 2-3 часов при инфракрасном освещении. После адаптации заслонку открывали и наблюдали в течение часа за поведением крыс. При тестировании полового поведения проводили оценку также, как и при предыдущем эксперименте, а также засекали время перемещения самца в отсек самки.

По окончании наблюдений самцов выводили из эксперимента, регламентируемым методом [2, 18-22] декапитации под эфирным наркозом.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами с использованием пакета программ «Биостат-6». Для оценки уровня значимости полученных результатов использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при вероятности 95% ( $P \leq 0.05$ ) [6].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате в первой серии экспериментов установлено, что при помещении крыс самок к самцу, получавшему ЭССВ в дозах 50, 100 и 150 мг/кг веса, на «площадку зоосоциальных предпочтений» время процептивного поведения укорачивалось по сравнению с интактным контролем на 20%, 31% и 27%, а рецептивное поведение удлинялось на 11%, 35% и 33% соответственно, что свидетельствует о готовности самца к спариванию. При этом количество обнюхивания и груминга в 3 опытной группе увеличивался на 42 и 31%, а 4 группе на 37 и 23%, соответственно (табл.1).

## Влияние ЭССВ на половое влечение самцов белых крыс

Группа животных	Латентный период первого подхода к интактной самке и длительность полового поведения					
	Доза, мг/кг	Процептивное поведение (мин)	Рецептивное поведение (к-во)	Обнюхивание (к-во)	Груминг (взаимный) (к-во)	Спаривание (наличие спермы в вагинальном выделении)
Интактная группа (n=10)		13.0 ± 1.0	4.5 ± 0.1	3.5 ± 0.2	2.7 ± 0.3	-
ЭССВ (n = 10)	50 мг/кг	10.4 ± 1.0	5.0 ± 0.1*	3.7 ± 0.1	3.0 ± 0.1	-
ЭССВ (n = 10)	100 мг/кг	9.0 ± 1.0*	6.1 ± 0.4*	5.0 ± 0.2*	3.9 ± 0.3*	+
ЭССВ (n = 10)	150 мг/кг	9.5 ± 1.0*	6.0 ± 0.3*	4.8 ± 0.3*	3.0 ± 0.2	+
ДЭЖЛС (n = 10)	5.0 мл/кг	10.2 ± 1.0	5.0 ± 0.1*	3.8 ± 0.1	3.0 ± 0.1	-

Примечание к табл. 1-2: \* - означает, что различия существенны по сравнению с интактным- контролем при  $P \leq 0,05$

Эти же показатели во 2 группе приравнивались к показателям интактного контроля. При исследовании мазков под микроскопом обнаруживается наличие спермии (единичные) в вагинальном содержании у крыс самок 3 и 4 группы, а во 2 опытной группе наличие спермы не обнаружено. В половом поведении крыс самцов, получавших препарат сравнения ДЭЖЛС время процептивного поведения укорачивалось на 22%, а рецептивное поведение удлинялось лишь на 10%. Количество обнюхиваний и груминга не отличались от уровня интактного контроля. При микроскопии в вагинальном содержании у крыс самок наличие спермы не обнаружено.

Во второй серии опытов при тестировании полового поведения крыс самцов, получавших ЭССВ в дозах 50, 100 и 150 мг/кг веса, на «площадке зоосоциальных предпочтений» разделенной перегородкой, установлено, что латентный период перехода самца в «отсек» самки

укорачивался по сравнению с интактным контролем на 3 мин. (9%), 14 мин. (41%) и 9 мин. (25%) соответственно, тогда как на фоне препарата сравнения ДЭЖЛС укорачивалось на 4 мин (12%). Время процептивного поведения у 2, 3 и 4 групп также укорачивалось по сравнению с интактным контролем на 32%, 43 % и 40%, а у препарата сравнения ДЭЖЛС на 30%. Рецептивное поведение удлинялось у 2, 3 и 4 групп на 9%, 48% и 37% соответственно, что также свидетельствует о готовности самца к спариванию, при 12%-м удлинении рецептивного поведения у 5 опытной группы, получавшей ДЭЖЛС. Также количество обнюхиваний и груминга у крыс 2, 3 и 4 групп, получавших ЭССВ увеличивалось соответственно на 18% и 15%, 25 и 21%, 22 и 24%, а у крыс принимавших ДЭЖЛС эти же показатели оставались на уровне интактного-контроля (табл. 2). При исследовании мазков у крыс самок,

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ЭССВ НА ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД ПЕРЕХОДА САМЦА В «ОТСЕК» САМКИ**

Группа животных	латентный период перехода самца в «отсек» самки и первого подхода к интактной самке и длительность полового поведения						
	Доза, мг/кг	Процептивное поведение (мин)	Рецептивное поведение (к-во)	Обнюхивание (к-во)	Грумминг (взаимный) (к-во)	Спаривание (наличие спермы в вагинальном выделении)	Латентный период перехода самца в «отсек» самки (мин)
Интактная группа (n=10)		26.5 ± 3.0	2.2 ± 0.5	2.2 ± 0.1	2.2 ± 0.1	-	34.0 ± 5.0
ЭССВ (n=10)	50 мг/кг	18.0 ± 1.0*	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.1*	2.8 ± 0.1*	-	31.0 ± 4.0
ЭССВ (n=10)	100 мг/кг	15.0 ± 2.0*	3.8 ± 0.4*	2.9 ± 0.4	2.8 ± 0.1*	+	20.0 ± 3.0*
ЭССВ (n=10)	150 мг/кг	16.0 ± 2.0*	3.5 ± 0.5	2.8 ± 0.1*	2.9 ± 0.1*	+	20.5 ± 5.0
ДЭЖЛС (n=10)	5,0 мл/кг	18.7 ± 1.0*	2.5 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.3 ± 0.2	-	30.0 ± 4.0

бывших в контакте с крысами-самцами, получавшими ЭССВ в дозах 100 и 150 мг/кг, под микроскопом было обнаружено наличие сперматозоидов (единичные) в вагинальном содержании.

Таким образом, анализ результатов исследований позволяет предположить, что ЭССВ в дозах 100 и 150 мг/кг веса стимулирует репродуктивную функцию крыс самцов, благодаря наличию в нем биологически активных веществ таких как, фитоэксдистериоды, флавоноиды, макро- и микроэлементы, органические кислоты, полисахариды, тритерпеновые гликозиды, глицирризин и др.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По результатам проведенных исследований можно сделать заключение о наличии заметной стимуляции разных аспектов полового поведения и повышения репродуктивной функции крыс самцов, принимавших ЭССВ. Так, экстракт сухой серпухи васильковой, разведенной в воде очищенной в дозах 100 и 150 мг/кг в объеме 10 мл/кг укорачивает процептивное поведение, удлиняет рецептивное поведение, увеличивает количество обнюхиваний и грумминга, что свидетельствует о готовности самца к спариванию. Причем в обеих сериях опытов при исследованиях мазков у крыс самок, бывших в контакте с крысами самцами, получавшими ЭССВ под микроскопом, обнаружено наличие сперматозоидов в вагинальном содержании.

**БЛАГОДАРНОСТИ**

Исследования проведены в рамках выполнения темы госзадания №АААА-А17-117011810037- 0 «Биотехнологические основы и молекулярно-клеточные механизмы действия адаптогенных средств, созданных на основе

эксдистериодсодержащих растений Восточной Сибири».

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макаров В.Г. 2015. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями.- Международный вестник ветеринарии 1: 103-109.
2. Арзамазцев Е.В., Гуськова Т.А., Березовская И.В. и др. 2005. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ.- В кн.: Руководство по экспериментальному и (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. С. 18- 22.
3. Бугаева Л.И., Спасов А.А., Кузубова. Е.А. 2004. Влияние препарата бромантан на половое поведение и процессы зачатия у крыс.- Экспер. и клин. фармакол. 67 (3): 34-37.
4. Государственная фармакопея СССР. XI изд. М., 1990.
5. Кукес В.Г., Булаев, В.М., Колхир В.К. и др. 2000. Методические указания по доклиническому изучению новых препаратов, разрабатываемых из природного сырья. — В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. С. 346-348.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. 2006. Математическая статистика в клинических исследованиях. М., 263.
7. Николаев С.М., Шантанова Л.Н., Мондодоев А.Г. и др. Экспериментальная фитотерапия повреждений почек. 2003.



# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

**Alekseev K.V.**<sup>1,2</sup>

*doctor of pharmacy, professor*

**Bueva V.V.**<sup>1</sup>

*junior assistant*

**Blynskaya E.V.**<sup>1</sup>

*doctor of pharmacy*

**Alekseev V.K.**<sup>1</sup>

*junior assistant*

**Adzyenko V.V.**<sup>1</sup>

*junior assistant*

<sup>1</sup>*Zakusov Institute of Pharmacology,*

<sup>2</sup>*Moscow medical institute «REAVIZ»*

## THE ROLE OF EXCIPIENTS IN SOLID DOSAGE FORM DURING PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

**Алексеев К.В.**<sup>1,2</sup>

*доктор фармацевтических наук, профессор*

**Буева В.В.**<sup>1</sup>

*младший научный сотрудник*

**Блынская Е.В.**<sup>1</sup>

*доктор фармацевтических наук*

**Алексеев В.К.**<sup>1</sup>

*младший научный сотрудник*

**Адзюенко В.В.**<sup>1</sup>

*младший научный сотрудник*

<sup>1</sup>*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,*

<sup>2</sup>*Медицинский университет «Реавиз»*

## РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

**Summary.** Pharmaceutical development of drugs is an integral part of their life cycle. The main problem of pharmaceutical development is to create a quality drug and the production process, and one of the quality criteria is the selection and justification of the excipients choice. It is known that excipients in dosage forms are to ensure the stability and safety of pharmaceutical substances, as well as to improve the dissolution and absorption. Analysis of the literature data for the last few years showed that the excipients in the dosage form are not inert; therefore, it is possible to regulate such parameters as drug dissolution, release and absorption by their correct selection. There are examples of the excipients influence on the qualitative characteristics of pharmaceutical substances.

**Аннотация.** Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов – это неотъемлемая часть их жизненного цикла. Основная задача фармацевтической разработки заключается в создании качественного лекарственного препарата и производственного процесса, и одним из критериев качества является подбор и обоснование выбора вспомогательных веществ. В контексте фармацевтической разработки приведены примеры влияния вспомогательных веществ на качественные характеристики фармацевтических субстанций. Известно, что вспомогательные вещества в составе лекарственных форм необходимы для обеспечения стабильности и безопасности фармацевтических субстанций, а также улучшения показателей растворения и всасывания. Анализ данных экспериментальной литературы показал, что распространенное мнение об инертности вспомогательных веществ в составе лекарственной формы не является вполне достоверным, поэтому в результате их правильного выбора можно регулировать такие параметры лекарственного препарата, как растворение, высвобождение и всасывание.

*Key words: absorption, excipients, release, solubility, pharmaceutical development.*

*Ключевые слова: всасывание, вспомогательные вещества, высвобождение, растворимость, фармацевтическая разработка.*

**Постановка проблемы.** Фармацевтическая разработка – это комплексные экспериментальные исследования, направленные на создание качественного продукта при непрерывном поддержании его желаемых характеристик [1].

Основной задачей фармацевтической разработки является создание лекарственного препарата (ЛП) и его производственного процесса, в частности, обоснование выбора вспомогательных веществ (ВВ), их концентраций и свойств, которые могут оказать влияние на действие данного ЛП.

Подобные исследования необходимо проводить в течение всего жизненного цикла ЛП с целью обеспечения качества при его серийном производстве [2].

**Анализ последних исследований и публикаций.** Раздел «Фармацевтическая

разработка» предоставляет информацию о том, что типы выбранных дозированных форм и предложенные составы соответствуют использованию по назначению (рис. 1).



Рис.1 Блок-схема фармацевтической разработки

Как видно из блок-схемы, выбор ВВ при фармацевтической разработке является одной из первостепенных задач. Контроль качества ВВ, наряду с фармацевтическими субстанциями (ФС), осуществляется в соответствии с нормативной документацией. В фармацевтическую разработку должны быть включены все ВВ, используемые в производстве ЛП, независимо от того, присутствуют ли они в конечном продукте. При необходимости, должна быть установлена совместимость одних ВВ с другими. Должна быть также подтверждена способность ВВ обеспечивать заданные функции и сохранять эффективность в течение предусмотренного срока хранения ЛП. Информацию об эффективности ВВ используют для обоснования выбора качественных характеристик ВВ, а также для поддержки обоснования спецификации ЛП. Выбранные ВВ, их концентрации и характеристики могут оказывать влияние на действие ЛП (устойчивость, биодоступность), поэтому их следует подбирать в отношении соответствующей функции каждого ВВ [2].

Существуют требования, предъявляемые к выбору ВВ при фармацевтической разработке: технологичность; отсутствие предполагаемого взаимодействия с ФС; отсутствие взаимодействия с материалами первичной упаковки и технологическим оборудованием; положительное влияние на органолептические свойства ЛП; соответствие по показателям химической и микробиологической чистоты; стабильность; обеспечение необходимого фармакологического

действия ЛП с учетом его фармакокинетики; отсутствие токсического действия [2].

ВВ при фармацевтической разработке необходимо рассматривать как своеобразные носители ФС, с которой они образуют единую систему, свойства которой определены и направлены на обеспечение необходимой терапевтической эффективности ЛП [3, 4].

**Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы.** Отсюда следует, что теоретически, являясь фармакологически инертными, ВВ тем не менее находятся в постоянном контакте с ФС и, в зависимости от условий, могут вступать с ней во взаимодействия, при которых образуются различные виды связей (Ван-дер-Ваальса, водородные, ковалентные) или соединения (включения, комплексные). Характер таких взаимодействий может варьировать биодоступность ФС, уровень ее концентрации в биологических жидкостях, что в итоге повлияет на терапевтическую эффективность конечного ЛП [4, 5].

**Цель статьи.** В связи с тем, что фармацевтическая разработка направлена на создание лекарственной формы (ЛФ), обеспечивающей оптимальный терапевтический эффект ЛП при минимуме побочных действий, то в настоящих материалах по фармацевтической разработке нами изложен анализ возможных взаимодействий между ФС и ВВ в твердых ЛФ как на стадии производства, так и в процессе хранения в течение всего срока годности готового ЛП, а также влияние этих взаимодействий на такие основные процессы, как скорость растворения,

высвобождения, всасывания ФС и на ряд других фармацевтических показателей.

#### **Изложение основного материала.**

#### **Влияния вспомогательных веществ на скорость растворения фармацевтических субстанций.**

При осуществлении фармацевтической разработки с целью получения информации о высвобождении ФС из твердой ЛФ необходимо знать скорость растворения, то есть количество ФС, высвободившейся за определенный промежуток времени в жидкую среду растворения в стандартных условиях.

Наибольшее влияние на скорость растворения оказывают ВВ в составе твердых дисперсий (ТД). Так, например, наблюдается увеличение растворимости метилурацила, нифедипина индометацина при включении их в ТД с полиэтиленгликолем (ПЭГ) и различной молекулярной массы [6-10]. Возрастает как растворимость, так и скорость растворения диклофенака в воде из ТД с ПЭГ-1500 и поливинилпирролидоном 10000 (ПВП). Предположительно, подобные результаты обусловлены солюбилизующим действия полимеров, снижением кристалличности и аморфизации ФС, получением твердых растворов ФС в матрице полимеров и образованием коллоидного раствора ФС в воде [11, 12].

Твердые лекарственные формы, как например, таблетки цеλεкоксиба, содержащие в качестве антифрикционного вещества тальк (способный образовывать гидрофильный слой) имеют лучший профиль растворения по сравнению с таблетками, у которых используется магния стеарат или коллоидный диоксид кремния (КДК). Установлено также, что присутствие этих гидрофобных веществ замедляет процесс абсорбции [5].

Добавление лактозы или маннитола в качестве наполнителя в ЛФ с контролируемым высвобождением, приводит к разрушению полиэтиленоксида 4000 (ПЭО), о чем свидетельствует увеличение скорости высвобождения ФС в условиях ускоренного старения. Предполагается, что разрушающее влияние лактозы и маннитола на ПЭО связано с их относительно легким аэробным самоокислением, приводящим к образованию активных кислородных соединений, вызывающих гетероциклическую деполимеризацию высокомолекулярных ПЭО. Поскольку степень деполимеризации невысока, небольшие изменения в молекулярном весе ПЭО оказывают значительное влияние на вязкость раствора и на способность ПЭО контролировать скорость растворения ФС. Схожие полимерные разрушения отмечались с ДНК, пептидами и протеинами, активными ФС, чувствительными к кислороду и полисахаридами [13].

Высокой степенью растворения и биодоступности в сочетании с ПВП характеризуются следующие соединения: преднизолон, гризеофульвин, салициламид, хлорамфеникол [14].

Доказано, что разработанная конструкция пероральной поликомплексной матричной системы доставки на основе диклофенака натрия и Carbomer 940/Eudragit® ЕРО не уступает Вольтарену® ретард по основным фармакокинетическим параметрам, а также характеризуется высоким показателем относительной биодоступности и обеспечивает требуемую локализованную доставку в толстый отдел кишечника [15].

Кроме того, для увеличения растворимости и биодоступности ФС изучена возможность использования технологии самоэмульгирующихся систем доставки (СМЭСД) [16].

#### **Влияния вспомогательных веществ на скорость высвобождения фармацевтических субстанций.**

Прежде чем ФС попадет в кровь, должно произойти ее высвобождение из ЛФ. В процессе фармацевтической разработки в зависимости от поставленных задач ЛФ должна способствовать либо быстрому и полному высвобождению ЛП, либо обеспечивать пролонгацию его действия. Ряд исследований показали влияние ВВ на изменение скорости высвобождения ФС из твердых ЛФ.

Так, например, циклодекстрины часто применяются для увеличения биодоступности плохо растворимых в воде ФС, повышают их скорость и полноту высвобождения [17, 18], в том числе путем введения ФС в комплексы включения [19].

Использование спиртового раствора связующего вещества в технологии получения таблеток методом влажного гранулирования увеличивает полноту и скорость высвобождения ФС с неудовлетворительной растворимостью [20].

ПВП применяются для повышения биодоступности и ускорения процесса высвобождения ФС [21]. Установлено, что введение ПВП в состав ЛФ с бенз니다золом увеличивает скорость его высвобождения в 8,5 раз [22, 23]. Кроме того, по результатам исследований фармакокинетики дипептидного анксиолитика ГБ-115 выявлено, что у ЛФ, содержащей микронизированную субстанцию с ПВП, относительная биодоступность в 2-3 раза выше, чем у ЛФ с лудипрессом [24].

Результаты оценки набухающей способности и высвобождения теофиллина, диклофенака натрия и ацикловира выявили, что пролонгированное высвобождение хорошо растворимых веществ (1 и 3 класс БКС) обеспечивается из матриц на основе химически комплементарных сополимеров Eudragit, а плохо растворимых (2 класс) – из интерполиэлектролитных комплексов, имеющих в своем составе Carbopol и альгинат натрия [25].

Стоит отметить, что в настоящее время активно развивается такое направление получения ЛФ, как 2D-технология, принцип которого заключается в нанесении чернил, содержащих ФС на специальную подложку (субстрат). Подбор субстрата совместно с составом чернил также оказывает влияние на морфологические свойства и

растворимость печатаемых ЛФ [26]. На примере индометацина и итраконазола было показано, что скорость высвобождения ФС со съедобных субстратов (различных типов рисовой бумаги) была ниже в сравнении с образцами, напечатанными на диапозитивной пленке, что наиболее заметно в случае с индометацином. Увеличенное время высвобождения со съедобных субстратов объяснялось более пористой структурой субстратов, в результате чего частицы ФС включались в матрицу субстрата [27].

**Влияния вспомогательных веществ на скорость всасывания фармацевтических субстанций.** Всасывание (абсорбция, от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс, в результате которого ФС поступает из места введения в кровеносное русло. Всасывание ФС начинается сразу после его введения. В результате фармацевтической разработки ВВ, в зависимости от своей природы и характера взаимодействия с ФС, могут оказывать различное влияние на данный параметр.

Применением ПВП в ЛФ удастся увеличить относительную биодоступность полимерных частиц тамоксифена после перорального применения более чем в 2 раза [28].

Установлено снижение абсорбции циметидина в присутствии гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и талька в составе капсул [29].

**Влияния вспомогательных веществ на другие фармацевтические характеристики фармацевтических субстанций.** В результате осуществления фармацевтической разработки, помимо изменения скорости растворения, высвобождения и всасывания ФС, ВВ также могут оказывать существенное влияние на их фармацевтические показатели.

Пероксидные примеси в повидоне, выступающем в роли связующего, и кросповидоне в роли дезинтегранта, приводили к деградации структуры ралоксифена гидрохлорида (модулятор эстрогеновых рецепторов) [30].

Пропиленгликоль ингибирует микросомальный цитохром P450, который принимает участие в инаktivации ядовитых веществ, распаде и образовании гормонов надпочечников; в обмене белков и сохранении генетической информации [31].

Взаимодействие лактозы, выступающей в качестве наполнителя при измельчении совместно с 4-метилфениламиноацетатом гидрохлоридом ускоряет разрушение структуры последнего [3].

Создание конъюгатов с ПЭГ положительно влияет на эффективность ЛП. Например, «ПЭГ – флоридзин» улучшает фармакологическое действие и снижает токсичность препарата по сравнению с немодифицированной ФС [32].

**Выводы и предложения.** Фармацевтическая разработка позволяет снизить число переработок и изменений при производстве ЛП, обусловленных, в частности, неправильным подбором ВВ, что обеспечивает поступление на рынок стабильного ЛП с регламентированной биодоступностью.

Анализ приведенных данных о возможных взаимодействиях между ФС и ВВ в твердых ЛФ свидетельствует о необходимости проведения исследований при фармацевтической разработке, направленных на выявление различного влияния ВВ не только на технологические характеристики, но и на терапевтическую эффективность ФС, как на стадии производства, так и в процессе хранения в течение всего срока годности готового ЛП, а также влияние этих взаимодействий на такие основные процессы, как скорость растворения, высвобождения, всасывания ФС и на ряд других фармацевтических показателей. Полученную информацию о положительных влияниях ВВ можно использовать для обоснования их выбора и качественных характеристик, а также для поддержки обоснования спецификации ЛП. В связи с этим, при разработке ЛП необходим научно-обоснованный подход, как к количественному, так и к качественному подбору ВВ.

#### Список литературы:

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г.
2. ICH Topic Q8 (R2). Part I. Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development).
3. Fathima N., Mamatha T., Kanwal H. et al. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – Vol. 01(06). – 66-71 p.
4. Koo O.M.Y. Application Challenges and Examples of New Excipients in Advanced Drug Delivery Systems // American Pharmaceutical Review. – 2011. – Vol. 14(2). – 60-68 p.
5. Bozdağ-Pehlivan S, Subaşı B, Vural I, et al. Evaluation of drug-excipient interaction in the formulation of celecoxib tablets // Drug Research. – 2011. – Vol. 68(3). – 423-433 p.
6. Грих В.В., Краснюк И.И., Беляцкая А.В. и др. Изучение растворимости нифедипина в присутствии полиэтиленгликоля в твердых дисперсиях // Материалы LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». Минск, 2017. – С. 1531.
7. Грих В.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.) и др. Повышение растворимости метилурацила путем получения его твердых дисперсий // Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. Курск, 2016. – 210-212 с.
8. Кошелева Т.М., Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В. и др. Изучение микрокристаллической картины твердых дисперсий индометацина // Национальная Ассоциация Ученых. – 2017. – № 6(33). – 50-51 с.

9. Кошелева Т.М., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И. и др. Повышение растворимости противовоспалительного средства из твердых дисперсий // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2016. – С. 185.
10. Краснюк И.И. (мл.), Кошелева Т.М., Беляцкая А.В. и др. Влияние твердых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость индометацина // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – №3. – 46-49 с. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-3-46-49>.
11. Краснюк И.И. (мл.), Овсянникова Л.В., Никулина О.И. и др. Изучение растворимости кислотной формы диклофенака из твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – №48(11). – 23-27 с. DOI: 10.1007/s11094-015-1183-2.
12. Овсянникова Л.В., Краснюк И.И.М., Беляцкая А.В. и др. Роль твердых дисперсий с полимерами в изменении оптических свойств растворов и кристаллического строения диклофенака // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – №12. – 59-60 с.
13. L'Hote-Gaston J., Wallick, D. Effects of filler type on the stability of polyethylene oxide in a hydrophilic matrix tablet // 35th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, NY, 2008.
14. Сеткина С.Б., Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник ВГМУ. – 2014. – №13(4). – 162-172 с.
15. Кабанова Т.В., Буховец А.В., Гарипова В.Р. и др. Поликомплексная матричная система доставки в толстый отдел кишечника на основе CARBOMER 940/EUDRAGIT® EPO // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». М., 2010. – 521-522 с.
16. Алексеев К.В., Турчинская К.Г., Блынская Е.В. и др. Применение самоэмульгирующихся систем доставки для увеличения растворимости и биодоступности вещества // Фармация. – 2015. – №4. – С. 37.
17. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Оборотова Н.А. и др. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №2(15). – 52-59 с.
18. Di Cagno M., Nielsen T.T., Larsen K.L. et al. 3-Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 468(1). – 258-263 p.
19. Тюкова В.С., Кедик С.А., Панов А.В. и др. Изучение солюбилизующей способности гидроксипропил-β-циклодекстрина и получение водорастворимых комплексов на его основе // Международный научно-исследовательский журнал: Сборник по результатам XXXII заочной научной конференции Research Journal of International Studies. Екатеринбург, 2014. – 73-75 с.
20. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Минаев С.В. и др. Влияние выбора гранулирующего агента на профиль высвобождения оригинальной фармацевтической субстанции ГМЛ-1 из таблеток, полученных методом влажной грануляции // Фармацевтические науки. – 2018. – №2(36). – 103-105 с.
21. Huang Y., Luo X., You X. et al. The preparation and evaluation of water-soluble SKLB610 nanosuspensions with improved bioavailability // AAPS PharmSciTech. – 2013. – Vol. 14(3). – 1236-1243 p.
22. Lima A.A.N., Soares-Sobrinho J.L., Silva J.L. et al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility // J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 100(6). – 2443-2451 p.
23. Shah A., Serajuddin A.T.M. Conversion of solid dispersion prepared by acid-base interaction into free-flowing and tabletable powder by using Neusilin® US2 // Int. J. Pharm. – 2015. – Vol. 484(1). – 172-180 p.
24. Иванникова Е.В., Бойко С.С., Жердев В.П. и др. Фармакокинетика трех лекарственных форм нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 для приема внутрь // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – №77(7). – 31-34 с.
25. Буховец А.В., Николаева Э.В., Ситенков А.Ю. Интерполиэлектролитные комплексы на основе EUDRAGIT® EPO как перспективные системы для контролируемой доставки лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. – 2014. – №12(6). – 1226-1230 с.
26. Genina N., Forsb D., Paloa M. et al. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates—Effect of print density in inkjet printing // International Journal of Pharmaceutics. – 2013. – Vol. 453. – 488-497 p.
27. Paloa M., Kolakovic R., Laaksonen T. et al. Fabrication of drug-loaded edible carrier substrates from nanosuspensions by flexographic printing // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 494. – 603-610 p.
28. Kapse S.V., Gaikwad R.V., Samad A. et al. Self nanoprecipitating preconcentrate of tamoxifen citrate for enhanced bioavailability // Int. J. Pharm. – 2012. – Vol. 429(1). – 104-112 p.
29. Vaithianathan S., Haidar S.H., Zhang X et al. Effect of Common Excipients on the Oral Drug Absorption of Biopharmaceutics Classification System Class 3 Drugs Cimetidine and Acyclovir // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 105. – 996-1005 p.
30. Fussnegger B., Tawde V., Chivate A. et al. Kollicoat® IR: Minimizing the Risks for Oxidative Degradation of Drugs // J Anal Pharm Res. – 2016. – Vol. 2(3). – P. 00020.
31. Shen L., Zhang X., Liu M. et al. Transferring of red Monascus pigments from nonionic surfactant to hydrophobic ionic liquid by novel microemulsion extraction // Sep. Purif. Technol. – 2014. – Vol. 138. – 34-40 p.
32. Sanchis J., Canal F., Lucas R. et al. Polymer-drug conjugates for novel molecular targets // Nanomedicine. – 2010. – Vol. 5(6). – 915-935 p.

**Низяева Т.В.**

«Медицинский университет «РЕАВИЗ»,  
107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д.2

**Дербенева А.Н.**

«Медицинский университет «РЕАВИЗ»,  
107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д.2

**Жучков А.С.**

Медицинский университет «РЕАВИЗ»,  
107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д.2

**Алексеев К.В.**

доктор фармацевтических наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
Медицинский университет «РЕАВИЗ»,  
107564, г. Москва, ул. Краснобогатырская, д.2

## АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА РОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА КАПЕЦИТАБИНА

**Аннотация.** В статье приведены результаты анализа отечественного фармацевтического рынка по лекарственным формам (ЛФ) и производителям лекарственного средства (ЛС) капецитабина (К), предназначенного для лечения рака молочной железы, рак толстой кишки, рака желудка.

**Ключевые слова:** капецитабин, рак молочной железы, рак толстой кишки, лекарственная форма.

Злокачественные новообразования тройке самых распространенных причин продолжают уверенно удерживать свои позиции в смертности в России (Рис.1).



Рис. 1 - Статистика причин смертности в РФ за январь 2018 г.

Рак является второй из основных причин смерти в мире. Так, в 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн. человек. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире. Около 70% случаев смерти от рака происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.

Рак молочной железы — злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. В мире это наиболее частая форма рака среди женщин, с показателями заболеваемости 99,4 на 100 тысяч женщин в возрасте от 13 до 90 лет. За последние 10 лет отмечено увеличение первичных случаев этого новообразования с 69,4 до 76,4 на 100 тысяч женского населения. Это также второе по частоте после рака лёгких онкологическое заболевание в популяции в целом (считая и мужское население; поскольку молочная железа состоит из одинаковых тканей у мужчин и женщин,

рак молочной железы иногда встречается и у мужчин, но случаи этого вида рака у мужчин составляют менее 1 % от общего количества больных данным заболеванием).

Цель работы заключалась в анализе отечественного фармацевтического рынка производителей ЛС на основе Капецитабина, а также лекарственных форм (ЛФ), в которых выпускается Капецитабин.

Оригинальное ЛС Кселода® (*Xeloda*®) (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) зарекомендовало себя на мировом рынке как эффективное, повышающее качество жизни больных раком молочной железы и толстой кишки ЛС.

Капецитабин – антиметаболит, производное фторпиримидина карбамата, молекулярная масса 359,35, растворимость в воде — 26 мг/мл при 20°С.

Поиск проводился на базе информационных Государственного реестра лекарственных средств и онлайн ресурсов федерального института справочника лекарственных средств Vidal. промышленной собственности (ФИПС),

Таблица 1

**ЛС НА ОСНОВЕ КАПЕЦИТАБИН, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ НА ТЕРРИТОРИИ РФ**

№	Торговое наименование	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения ЛС	Регистрационный номер	Дата государственной регистрации	Дата окончания действ. Рег.уд./переоформления РУ
<b>Таблетки, покрытые пленочной оболочкой</b>					
1	Капецитабин 500 мг	Джодас Экспоим ООО (Россия)	ЛП-004070	2017-01-10	2022-01-10
2	Капецитабин 500 мг	Фармасинтез-Норд АО (Россия)	ЛП-003134	2015-08-10	2020-08-10
3	Капаметин® ФС	Общество с ограниченной ответственностью "Натива"	ЛП-003440	02.02.2016	02.02.2021
4	Капецитабин	Закрытое акционерное общество "БИОКАД"	ЛП-002866	19.02.2015	19.02.2020
5	Капецитабин-ТЛ	Общество с ограниченной ответственностью "Технология лекарств"	ЛП-002628	22.09.2014	22.09.2019
6	Капецитовер	Акционерное общество "ВЕРОФАРМ"	ЛП-002605	29.08.2014	Бессрочный
7	Капецитабин	ООО "Нанофарма Девелопмент"	ЛП-005656	15.07.2019	15.07.2024
8	Капецитабин	Общество с ограниченной ответственностью "Атолл"	ЛП-004321	05.06.2017	05.06.2022

Таким образом, результаты анализа отечественного фармацевтического рынка лекарственного средства капецитабина показал, что капецитабин выпускается отечественными производителями в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в разных дозировках и количествах, при этом преобладает сегмент отечественного производства.

**Список литературы:**

1. "Государственный реестр лекарственных средств" (по состоянию на 08.09.2019) (Часть 2)
2. Демидчик, Ю. Е. Механизмы клеточной химиорезистентности при раке молочной железы [Электронный ресурс] / Ю. Е. Демидчик, С. А. Костюк, И. Ю. Третьяк. - Минск : Белорусская наука, 2016. - 153 с. (Шифр 618.19-006.6 Д 30).
3. 1 Хронический лимфолейкоз. Бахтина В.И., Демко И.В., Кравченко С.К., Протопопова Е.Б.// Современные проблемы науки и образования. 2016 №3.



#9 (49), 2019 część 2  
**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Warszawa, Polska)  
**Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce.** W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

### **Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

### **Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

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

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

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

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

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

**Peter Clarkwood (University College London)**

#9 (49), 2019 part 2  
**East European Scientific Journal**  
(Warsaw, Poland)  
**The journal is registered and published in Poland.** The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

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

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

### **Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

### **The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

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

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

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

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

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

**Peter Clarkwood (University College London)**

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

**1000 kopii.**

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

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**

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

**E-mail:** info@eesa-journal.com ,

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

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

**1000 copies.**

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

**East European Scientific Journal**

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,  
Poland

**E-mail:** info@eesa-journal.com ,

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