

European Journal of Biomedical and Life Sciences

Nº 2 2018

European Journal of Biomedical and Life Sciences

Scientific journal
№ 2 2018

ISSN 2310-5674

Editor-in-chief Todorov Mircho, Bulgaria, Doctor of Medicine

International editorial board

Bahritdinova Fazilat Arifovna, Uzbekistan, Doctor of Medicine
Inoyatova Flora Ilyasovna, Uzbekistan, Doctor of Medicine
Frolova Tatiana Vladimirovna, Ukraine, Doctor of Medicine
Inoyatova Flora Ilyasovna, Uzbekistan, Doctor of Medicine
Kushaliyev Kaisar Zhalitovich, Kazakhstan, Doctor of Veterinary Medicine
Mamylna Natalia Vladimirovna, Russia, Doctor of Biological Sciences
Mihai Maia, Romania, Doctor of Medicine
Nikitina Veronika Vladlenovna, Russia, Doctor of Medicine
Petrova Natalia Gurevna, Russia, Doctor of Medicine
Porta Fabio, Italy, Doctor of Medicine
Ruchin Alexandr Borisovich, Russia, Doctor of Biological Sciences
Sentyabrev Nikolai Nikolaevich, Russia, Doctor of Biological Sciences
Shakhova Irina Aleksandrovna, Uzbekistan, Doctor of Medicine
Skopin Pavel Igorevich, Russia, Doctor of Medicine

Spasennikov Boris Aristarkhovich, Russia, Doctor of Law, Doctor of Medicine
Suleymanov Suleyman Fayzullaevich, Uzbekistan, Ph.D. of Medicine
Tolochko Valentin Mikhaylovich, Ukraine, Doctor of Medicine
Tretyakova Olga Stepanovna, Russia, Doctor of Medicine
Vijaykumar Muley, India, Doctor of Biological Sciences
Zadnipyany Igor Vladimirovich, Russia, Doctor of Medicine
Zhanadilov Shaizinda, Uzbekistan, Doctor of Medicine
Zhdanovich Alexey Igorevich, Ukraine, Doctor of Medicine

Proofreading Kristin Theissen
Cover design Andreas Vogel
Additional design Stephan Friedman
Editorial office Premier Publishing s.r.o.
Praha 8 – Karlín, Lyčkovo nám. 508/7, PSC 18600
E-mail: pub@ppublishing.org
Homepage: www.ppublishing.org

European Journal of Biomedical and Life Sciences is an international, German/English/Russian language, peer-reviewed journal. It is published bimonthly with circulation of 1000 copies.

The decisive criterion for accepting a manuscript for publication is scientific quality. All research articles published in this journal have undergone a rigorous peer review. Based on initial screening by the editors, each paper is anonymized and reviewed by at least two anonymous referees. Recommending the articles for publishing, the reviewers confirm that in their opinion the submitted article contains important or new scientific results.

Premier Publishing s.r.o. is not responsible for the stylistic content of the article. The responsibility for the stylistic content lies on an author of an article.

Instructions for authors

Full instructions for manuscript preparation and submission can be found through the Premier Publishing s.r.o. home page at: <http://www.ppublishing.org>.

Material disclaimer

The opinions expressed in the conference proceedings do not necessarily reflect those of the Premier Publishing s.r.o., the editor, the editorial board, or the organization to which the authors are affiliated.

Premier Publishing s.r.o. is not responsible for the stylistic content of the article. The responsibility for the stylistic content lies on an author of an article.

Included to the open access repositories:



© Premier Publishing s.r.o.

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission of the Publisher.

Typeset in Berling by Ziegler Buchdruckerei, Linz, Austria.

Printed by Premier Publishing s.r.o., Vienna, Austria on acid-free paper.

Section 1. Clinical Medicine

*Morozov Igor Aleksandrovich,
Head of the Department pathomorphology, Institute of Poliomyelitis and
Viral Encephalitides FSBSI "Chumakov FSC R&D IBP RAS",
E-mail: moroz38@gmail.com*

*Ilchenko Liudmila Yur'evna,
Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides
FSBSI "Chumakov FSC R&D IBP RAS", researcher
Pirogov Russian National Research Medical University
Professor of the Department of Hospital Therapy
E-mail: Ilchenko-med@yandex.ru*

*Kyuregyan Karen Karenovich,
Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,
Head of the Department of Viral Hepatitis
Research Center at Russian Academy of Postgraduate Education
E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru*

*Fediukina Elena Sergeevna,
researcher, Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides
FSBSI "Chumakov FSC R&D IBP RAS",
E-mail: elena_fedyukina@mail.ru*

*Kozhanova Tatyana Viktorovna,
researcher, Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides
FSBSI "Chumakov FSC R&D IBP RAS"
E-mail: vkozhanov@bk.ru*

*Soboleva Nataliya Vasil'evna,
researcher, Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides
FSBSI "Chumakov FSC R&D IBP RAS"
E-mail: soboleva.natalia@inbox.ru*

THE FIRST TWO CASES OF CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS

Abstract: The prevalence of *Anelloviridae* viruses within general population is high in many countries. The hepatotropic and hepatopathogenic features were confirmed for some genotypes of

this family. Two case studies of chronic hepatitis associated with Torque teno midi virus (TTMDV, genus *Gammatorquevirus*) in patients negative for other hepatotropic viruses (HBV, HCV, GBV-C, CMV, TTV, TTMV) were described using biomolecular, histopathological, immunohistochemical and electron microscopy methods. Both patients were diagnosed with chronic cholestatic hepatitis with marked intracellular cholestasis, I–II degree portal and pericellular fibrosis, moderate portal and lobular lymphocytic infiltration, and necrobiosis of biliary epithelium. The structural hepatic changes were similar to those observed in cases of TTV infection.

Keywords: Torque teno midi virus, hepatotropic, hepatopathogenic, chronic hepatitis.

Within a decade starting in 1997 Japanese virologists (Okamoto H., Nishizawa T., Ninomiya M. et al.) have discovered three new human viruses with single-stranded circular DNA genome: Torque teno virus (TTV, genus *Alphatorquevirus*) with 3.7–3.8 kb genome [1], Torque teno mini virus (TTMV, genus *Betatorquevirus*) with 2.8–2.9 kb genome [2] and Torque teno midi virus (TTMDV), genus *Gammatorquevirus*) with 3.2 kb genome [3]. These viruses have been combined into the phylogenetically unclassified family Anelloviridae, which includes similar viruses harbored by a number of mammals [4].

Within 2–3 years after the discovery of TTV, the extremely high prevalence of these viruses has been demonstrated among the population of many countries worldwide. Not only hepatotropic nature, but also the hepatopathogenicity of some viral genotypes have been confirmed. The nature of chronic TTV-induced hepatic pathology has been described, electron-microscopic images of this virus isolated from serum, feces [5] and cytoplasm of hepatocytes [6] have been obtained. Nevertheless, some researchers are still convinced that TTV is not pathogenic which is a result of a long-lasting (centuries-long) coevolution of the virus with its host.

Numerous epidemiological and clinical studies of TTMV provide evidence of its association with a number of pathological conditions of the immune and respiratory system, blood, and also with cancer and lymphomas. At the same time, these studies do not give an accurate and complete picture of the role of TTMV in human pathology and, in particular, in liver pathology [7].

As for TTMDV, its role in human pathology is currently not defined at all, its virion size is unknown, and its morphology is not described.

In retrospective studies of the prevalence of Anelloviridae infection among patients with viral or non-viral chronic liver diseases and healthy voluntary blood donors, we detected three cases of TTMDV mono-infection [8, 9]: two patients with chronic alcoholic hepatitis and chronic unspecified hepatitis, respectively, and one voluntary blood donor. All three cases were negative for markers of other hepatotropic viruses (HBV, HCV, GBV-C, CMV, TTV, TTMV). In patients with chronic hepatitis the virus was identified in hepatocytes using electron microscopy, its size was determined, and the nature of chronic TTMDV-induced hepatic pathology was described [8, 9]. As this was the first description of pathology possibly induced by TTMDV, we decided to provide a complete description of these case studies.

Materials and Methods

Blood sera and appropriately prepared liver biopsy samples were used for the in-depth study using pathohistological, electron microscopic and immunohistochemical test methods, as well as using biomolecular methods (ELISA, PCR) in the laboratories of the Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides. Within 3 minutes from the sample collection, the blood serum and a part of the liver biopsy sample (2 mm) were frozen at –20 °C for up to 1 week, followed by their transportation (in compliance with the cold chain) to the laboratory for analysis.

Electron microscopy. Liver biopsy samples were placed in a fixative consisting of 2% paraformaldehyde solution and 2.5% glutaraldehyde in Hank's buffer, and put into the Epon-Araldite resin mixture after fixation and dehydration. Subsequently, the prepared ultrathin sections after contrasting with uranyl acetate and lead citrate were studied in the JEM-100C electron microscope (Jeol, Japan). The morphometric analysis of the virions was performed using BioVision program (Austria) with $\times 30000$ magnification in the reverse image of 400% of the original size.

Immunoelectron microscopy with Protein A-Colloidal Gold. Ultrathin sections were mounted on nickel grids (200 mesh), coated with formvar and spray-coated with carbon (Agar Scientific Ltd), and, after osmium plating with Na-metaperiodate, were used for immunocytochemical verification of TTMDV virions. The sample handling procedure for immunoelectron microscopy using Protein A-Colloidal Gold (10 nm, EMS) was performed according to the method detailed by M. Bendayan [10]. Due to the absence of commercial anti-virus antibodies studied, we used blood serum (1:50 dilution) from the donor, who also had a mono-infection with only one anellovirus TTMDV, and had no biopsy material, which excluded the morphological study.

The omission of antibody incubation step, biopsy sample incubation with 1:50 diluted serum of a healthy donor, who had no viruses of the family *Anelloviridae*, was used as the negative control.

ELISA & PCR methods. To exclude the occult form of chronic hepatitis B in patients an immunohistochemical detection of HBsAg was performed on paraffin sections from archival blocks from the pathology department of Buyanova City Clinical Hospital using monoclonal anti-HBsAg antibodies (anti-HBs, Cell Marque S1-210 USA) according to the manufacturer's standard procedure. Semithin sections for histological examination were stained with toluidine blue.

Serological markers of HBV and HCV (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV) were determined in serum samples using enzyme immunoassay test systems

manufactured by Diagnostic Systems LTD (Russia) according to the manufacturer's protocols. Serum samples were also tested for GBV-C RNA (a virus previously known as hepatitis G virus) by PCR, combined with reverse transcription according to the protocol described by J. Hattori et al. [11].

The isolation of nucleic acids from serum samples was performed using a "Plasma or Serum DNA / RNA Isolation Kit on Magnetic Beads MP@SiO₂" (manufactured by ZAO "Sileks") according to the manufacturer's protocol.

To detect the anelloviral DNA, serum samples were analyzed in PCR with nested primers suggested by M. Ninomiya and colleagues [12], that allows for differentiation of TTV, TTMDV and TTMV on the basis of the size of the amplicon.

To confirm the specificity of TTV, TTMDV, and TTMV detection in PCR, the nucleotide sequence of the obtained viral genome fragments was determined by direct sequencing of amplicons. To confirm the amplification specificity, a search was performed using the BLAST function in the NCBI (National Center for Biotechnology Information) database.

Results and Discussion

Case study 1. Patient P., female, 39 years. Patient was admitted to the clinic on 28.01.2009 with complaints of general weakness, an abdominal expansion.

Patient considered herself ill after having drunk moderate doses of alcoholic drinks during the New Year holidays, after which she had noticed a temperature rise to 38 °C and abdominal expansion. She denied the systematic intake of alcoholic drinks in past medical history.

A moderate hyperchromic anemia and minor leukocytosis were diagnosed on an ambulatory basis. Blood biochemistry: total bilirubin – 50 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin – 28.5 $\mu\text{mol/L}$, aspartic aminotransferase (AST) – 321 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) – 49 IU/L. No HBsAg and HCV were detected. She was referred for the City Clinical Hospital named V. M. Buyanova for examination and treatment.

Condition on admission: moderate. The body mass index – 21 kg/m². Skin and sclera were bile stained. No peripheral edema. Psoriatic plaques on the skin of the legs. Respiratory, circulatory and urinary systems: no abnormalities detected. The liver is enlarged, indurated, even surface, edge is slightly pointed. The spleen was non-palpable.

Complete blood count was without pathological findings. Blood chemistry dd. 17.02.2009: AST-223 IU/L, ALT-48 IU/L, gamma-glutamyltranspeptidase 1681IU/L, alkaline phosphatase 372IU/L, total bilirubin 24.3 µmol, direct bilirubin – 9.6 µmol.

The ultrasound of the hepatobiliary system showed enlarged liver, increased echogenicity, diffusely heterogeneous structure, not dilated hepatic ducts and the hepatic veins, normal vascular pattern. To assess the fibrosis activity and its stage, a liver biopsy was performed.

During the pathohistological study of the biopsy sample, an enlargement of portal tracts due to sclerosis with single portal-portal septa was detected, with a tendency to annular displacement of lobules and fibrosis around the central veins. Vascularization of sinusoids, moderate inflammatory infiltration of lymphocytes in portal tracts and lobules were detected. Hepatocytes with common small and large lipid droplets of fatty infiltrate with the effacement of the beam structure, with intracellular cholestasis, with necrosis of individual hepatocyte. Morphological conclusion: moderate steatohepatitis (A2), II degree fibrosis.

Case study 2. Patient M., female, 65 years. Patient was admitted to the hospital on 09.10.2013 with complaints of persistent aching pain in the upper abdomen; expressed nausea, not associated with food intake and time of day; bringing relief episodic cholemesis;; weight loss of 7 kg during the year; temperature rise to a febrile level (mainly in the morning and evening) with chills; pain in tibia; dyspnea at rest; faint.

Patient considered herself ill since March 2013, when the above complaints arose; no treatment

received. Since September 2013, pain syndrome, dyspeptic disorders have increased; elevated ALT, GGTP levels. Given the past medical history data, the clinical findings were considered as a presentation of chronic hepatitis.

According to medical history, Sjogren's syndrome was diagnosed in 1973, anti-human herpes virus-3, 4, 5 IgG, IgM antibodies are detected since November 2011. During the follow-up period, the antibody titer has returned to normal.

Complete blood count dd. 10.10.2013 was without pathological findings. Blood chemistry: AST – 34 IU/L, ALT – 52 IU/L, ALP – 235 IU/L, total bilirubin – 10.9 µmol, direct bilirubin – 4.1 µmol. No HBsAg and anti-HCV antibodies detected.

The ultrasound of the hepatobiliary system showed that liver is not enlarged; diffuse changes in the parenchyma were detected. To diagnose pathological processes differentially, determine the histological activity index, a puncture biopsy was performed.

Pathogistological analysis of the liver biopsy sample demonstrated that portal tracts were not enlarged, minor lymphoid infiltration, release of individual lymphoid elements beyond the border plate. Sinusoids were not dilated, lymphoid elements were in the lumen. The proliferation of reticuloendotheliocytes, presence of small intra-lobular lymphoid collections were observed. There was the deposition of bile pigment in the cytoplasm of individual hepatocytes. Hepatocytes with granular dystrophy; groups of hepatocytes with hydropic dystrophy were found near the perivenular zone. Some hepatocytes had nuclear dysplasia, two-nuclear hepatocytes and apoptotic bodies were observed. Van Gieson's staining demonstrated fibrosis of the portal tracts, collagen fibers in the walls of the central veins, minor focal perisinusoidal fibrosis. Sudan III staining revealed no fatty infiltration of hepatocytes. Morphological conclusion: chronic hepatitis with minor histological activity (A1), I degree fibrosis.

At the beginning of the in-depth study of the material obtained from these two patients, first of all, we determined the nucleotide sequence of detected fragments of the viral genomes using direct sequencing of amplicons in order to compare them with the corresponding fragments of 23 TTMDV ge-

nome sequences available at GeneBank. All TTVDV sequences from our patients, including the donors whose blood serum was the source of anti-TTMDV antiserum, harbored nucleotide polymorphisms that are absent among 23 comparison genomes even on such a short fragment of the genome (Fig. 1).

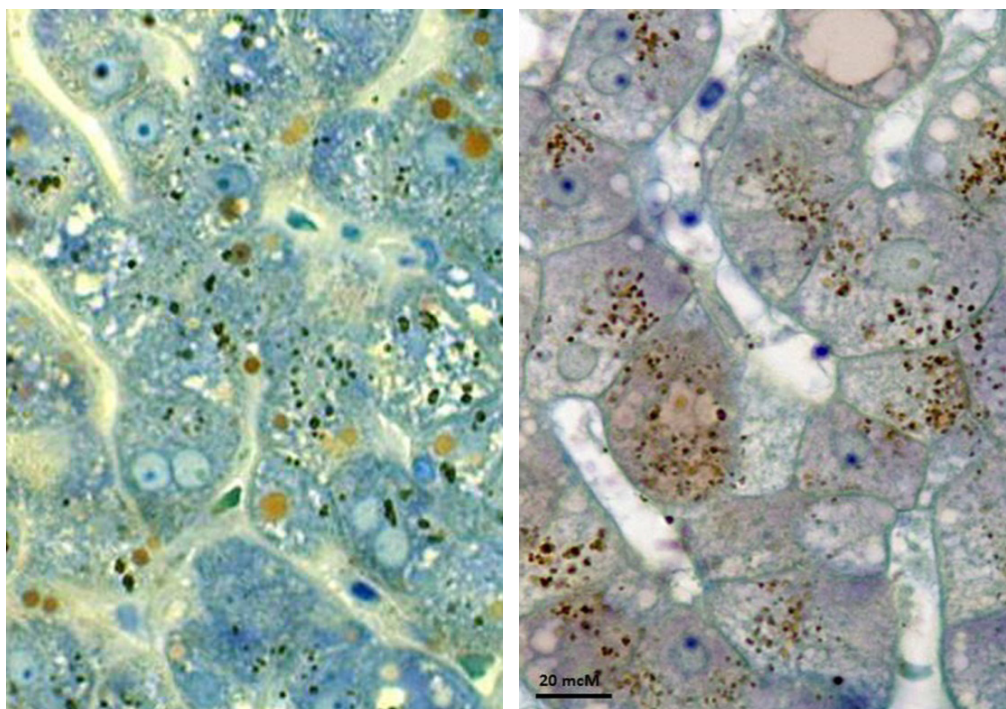


Figure 1. Heterogenicity of TTMDV genome fragments from patients examined (No. 24, No. 26) and the donor (No. 25), the source of anti-TTMDV antiserum

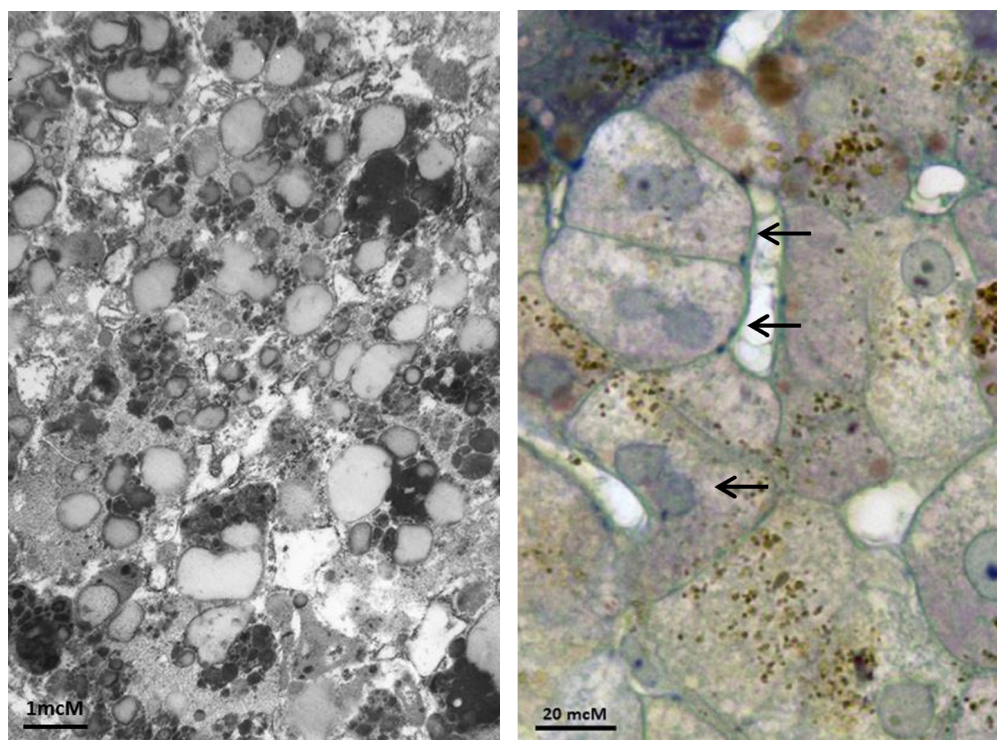
Through carefully performed light-optical examination, it was established that the signs of HG in both patients were similar. There was a minor lymphoid infiltration of the portal tracts beyond the border plate, small intralobular clusters of lymphocytes, significant clarification of the cytoplasm (cytopathy) of the hepatocytes. In both cases, the intracellular cholestasis (Fig. 2a, b, 3b), as well as degeneration and necrobiosis of the epithelium of bile ducts (Fig. 4a) were the most characteristic signs of pathology. The I–II degree moderate fibrosis of the portal tracts, as well as fibrosis around the central veins and in the perisinusoidal space (Fig. 4a, b) was observed.

Besides hepatocytes in state of cytopathy, cells with a very dark cytoplasm (Fig. 2a), filled with os-

miophilic mass were found. Given the EM results of such cells, it has been determined that their cytoplasm contains a huge amount of lipofuscin and small drops of triglycerides, which are likely to be the product of lysosomal hydrolysis of bile elements, intracellular elements and possibly virions (Fig. 3a). The degeneration and necrobiosis of the biliary epithelium mentioned above (Fig. 4a), most likely hinder the intra-cellular transport of bile and are the main pathogenic cause of intracellular cholestasis. Its indirect cause includes fibrosis, which has developed in patients not only in the portal tract, but also in the space of Disse, as well as in the structures of the hepatic lobes between the hepatocytes, i.e., pericellularly (Fig. 5a).



a) b)
Figure 2. Pronounced intracellular cholestasis:
a – case 1 $\times 400$; b – case 2 $\times 1200$



a) b)
Figure 3 a. – Ultrastructure of the hepatocyte with a dark cytoplasm (refer to text);
b – Binuclear hepatocytes (arrows) as a sign of regeneration $\times 1200$

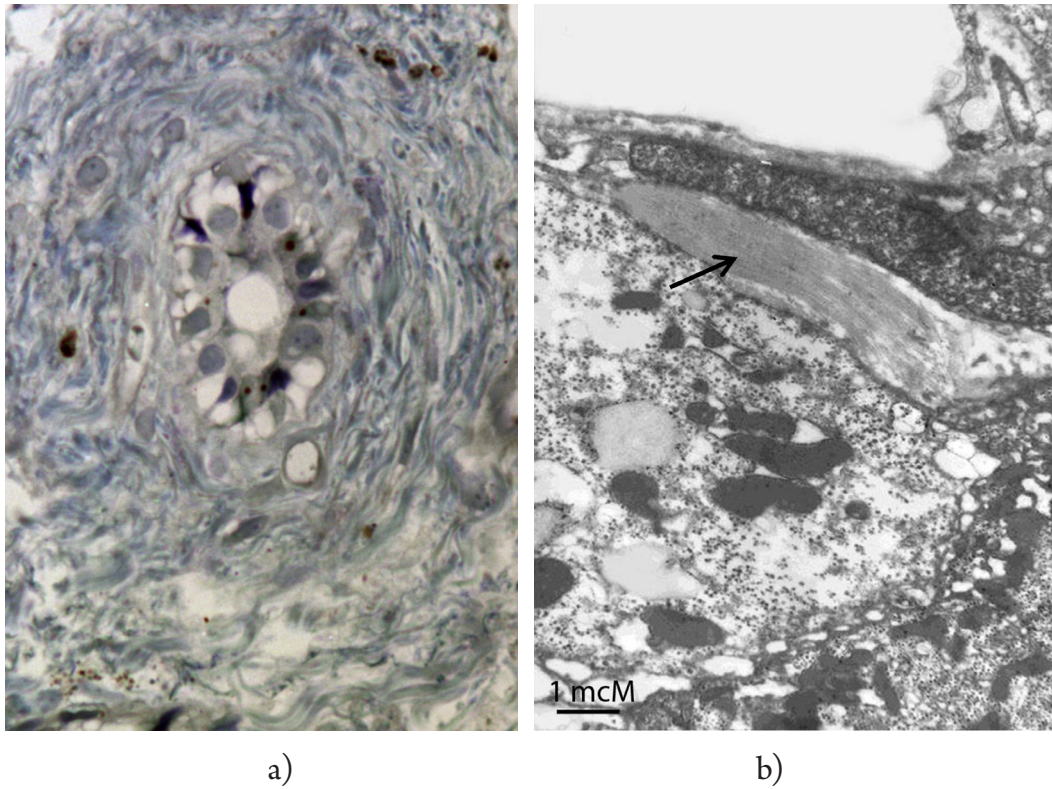


Figure 4. a – Fibrosis of the portal tract; necrobiotic changes in the biliary epithelium $\times 400$; b – Collagen fibers (arrow) in the space of Disse

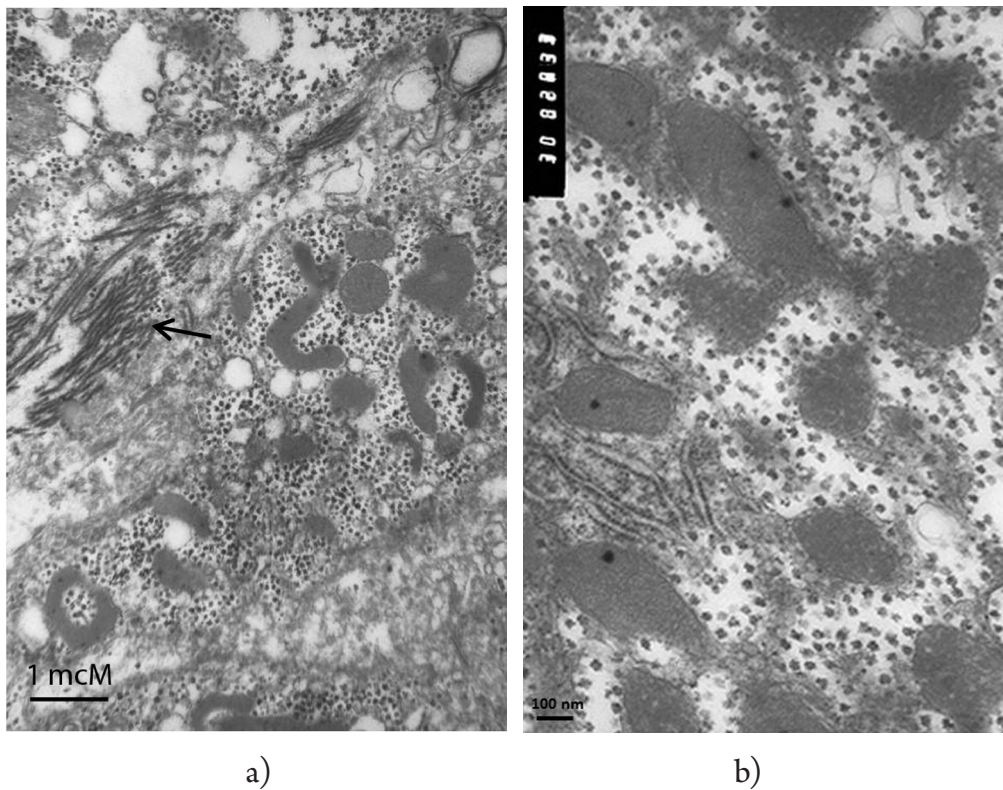


Figure 5. a – Collagen fibers between hepatocytes (arrow); b – TTMDV virions in the cytoplasm of the hepatocyte with cleared cytoplasm

Chronic hepatitis with the presence of minimal portal cholangitis, moderate II degree portal and perisinusoidal fibrosis, associated with TTMDV was detected. The first observation also takes the possible role of the alcohol factor in liver damage into account. However, a certain similarity of the morphological pattern with liver tissue changes in the patient with unspecified hepatitis raises doubts that only a toxic factor played the leading role in the development of chronic hepatitis.

The association of chronic hepatitis in these patients with anelloviral infection, which was initially detected in serum and liver biopsy samples using

molecular and immune staining methods, was further confirmed by electron microscopy of liver biopsy samples. Large amounts of TTMDV virions have been even detected in all hepatocytes at low magnification (Fig. 4b, 5a). At high magnification, TTMDV was represented by rounded electron-dense particles, although their density was somewhat lower than that of calcium inclusions in the matrix of mitochondria (Fig. 5b).

Virion verification using immune staining and electron microscopy with Protein A-Colloidal Gold is a direct evidence that detected virions are exactly TT midi virus from *Anelloviridae* family (Fig. 6a, b).

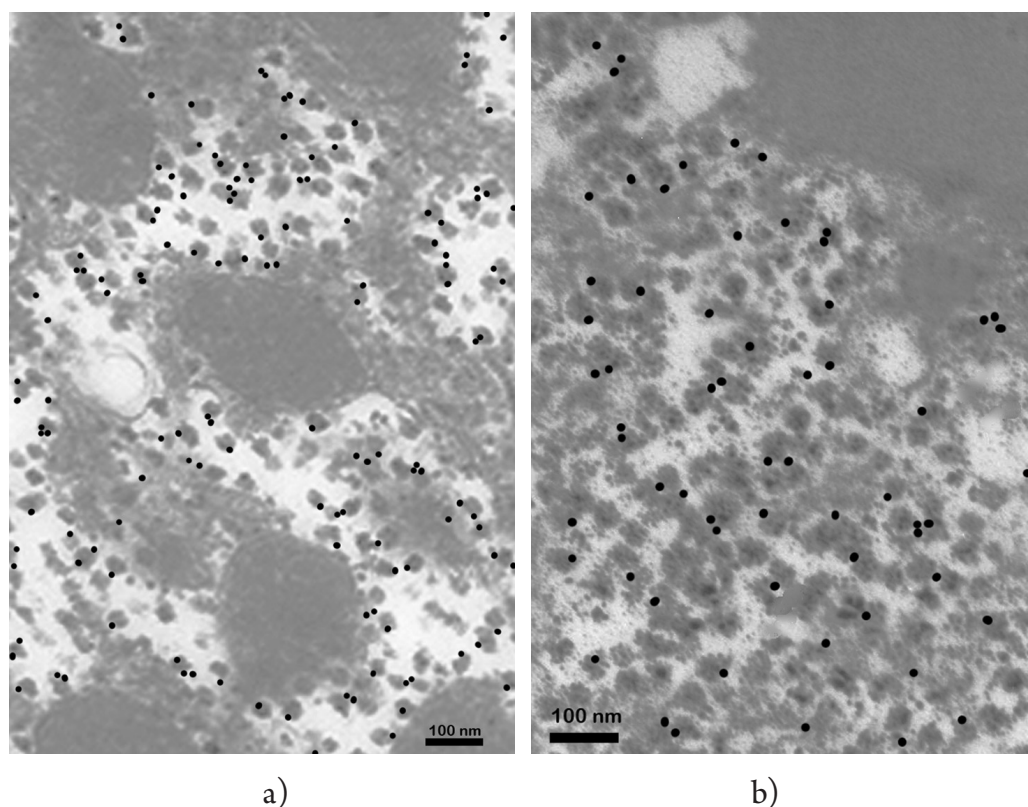


Figure 6. Verification of TTMDV virions by IEM using Protein A-Colloidal Gold. a – Patient M.; b – Patient P. Slices are not contrasted

It can be seen quite clearly that the staining is observed in the virion location area only, with direct contact with virions, and is absent on the mitochondrial profiles. The absence of a nonspecific reaction in negative controls confirms that TTMDV monoinfection detected using molecular methods in serum and liver tissue, is the cause of chronic hepatitis in patients.

Conclusion

In the last 15 years, an issue about the role of recently discovered hepatitis G, TT and SEN viruses in human pathology, and in particular in hepatopathy, has been repeatedly raised in the research literature, but it is still a pending one. This is also true for infection caused by TTMDV, accidentally discovered by

Japanese researches during the retrospective study of the collection of patient blood serum samples with TTV less than 10 years ago.

Many clinicians ignore the notion of “therapeutic infection”, when almost all population has bacterial or viral infection, but only 10–15% of them have clinical signs of the associated disease. At the same time, no liver biopsy studies are done, which would make it possible to determine not only the hepatotropic character of the infection, but also its hepatopathogenicity. So, for example, we have found no published data on morphological changes

in the liver of patients with TTMDV monoinfection, except for our two case studies [8, 9, 13]. Partly this lack of morphological data is due to a recent decrease in indications for a fine-needle liver biopsy, which cannot be completely replaced by fibroelastometry. We hope that this report, which provides evidence of the association of chronic cholestatic hepatitis with TTMDV monoinfection, will draw hepatologists and pathologists’ attention to this issue.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References:

1. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K. et al. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 1997.– Vol. 241.– P. 92–97.
2. Takahashi K., Iwasa Y., Hijikata M., Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus // *Arch. Virol.*– 2000.– Vol. 145.– P. 979–993.
3. Ninomiya M., Nishizawa T., Takahashi M. et al. Identification and genomic characterization of a novel human torque teno virus of 3.2 kb // *J. General Virology.*– 2007.– Vol. 88.– P. 1939–1944.
4. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT Viruses // *TT Viruses: the still elusive human pathogens* / E.– M. de Villiers, H. zur Hausen (eds.), Springer Verlag Berlin Heidelberg,– 2009.– P. 2–15.
5. Itoh Y., Takahashi M., Fukuda M. et al. Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of Infected humans // *Bioch. Biophys. Res. Commun.*– 2000.– Vol. 279.– P. 718–724.
6. Khomeriki S.G., Ilchenko L.Y., Morozov I.A., Karlovich T.I. Clinico–morphological features of liver disease in patients infected with hepatitis TT // *V Mire Virusn Gepatitov.*– 2006;(2):2–8. (In Russian).
7. Hausen H., de Villiers E.–M. Virus target cell conditioning model to explain some epidemiologic characteristics of childhood leukemias and lymphomas // *Int. J. Cancer.*– 2005.– Vol. 115.– P. 1–5.
8. Morozov I., Zverkova E., Kyuregyan K. et al. The viruses of Anelloviridae family in chronic liver disease // *Experimental and Clinical Gastroenterol.*– 2015.– No. 7.– P. 4–11 (In Russian).
9. Morozov I.A., Kyuregyan K. K., Karlsen A. A., Ilchenko L. Yu., Fedorov I. G. Viruses of the Anelloviridae family in cases of chronic liver pathology and in primary blood donors // *European Journal of Biomedical and Life Sciences, “East West” Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH.* – Vienna.– No. 1.– 2017.– P. 27–35.
10. Bendayan M. Protein A – Gold and Protein G Postembedding Immunolectron Microscopy // In: *Colloidal Gold. Principles, Methods and Applications* // Ed. M. A. Hayat, Academic Press Inc. (London).– 1989.– P. 33–94.
11. Hattori J., Okumura N., Yamazaki Y. et al. Beneficial effect of GB virus C co–infection in human immunodeficiency virus type 1–infected individuals // *Microbiol. Immunol.*– 2007.– Vol. 51.– P. 193–200.

12. Ninomiya M., Takahashi M., Nishizawa T. et al. Development of PCR assays with nested primers specific for differential detection of three human anelloviruses and early acquisition of dual or triple infection during infancy // J. Clin Microbiol.– 2008.– Vol. 46.– P. 507–514.
13. Morozov I., Ilchenko L. TT midi virus (Genus Gammatorquevirus) – commensal or pathogen? In: XXII Int. Congress “Hepatology Today 2016” // Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology.– 2016.– No. 1. – Suppl 47.– 15 p. (In Russian).

Usmanova D. D.,
Irgasheva Nigina,
Tashkent Pediatric Medical Institute
E-mail: n_dottore@mail.ru

PARTICIPATION OF PRO-AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Abstract: To study the levels of pro-and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in 133 patients with chronic cerebral ischemia (CCI), mean age 56.2 ± 0.4 years. All patients were divided into 2 groups. One group was 65(42.5%) patients with CCI, which developed mainly in arterial hypertension (AH). In group 2 included 68(44.5%) patients with CCI, which developed mainly on the background of atherosclerosis. The control group consisted of 20 (13.0%) from healthy donors. It was found increased content level IL-1 β , TNF- α and IL-6 in both groups of patients, especially in patients with CCI on the background of AH.

Keywords: cytokines, chronic cerebral ischemia, arterial hypertension, atherosclerosis.

Relevance: Cerebral ischemia, which is the most common cause of impaired brain function, is accompanied by immune changes [1, 2, 3, 7]. Numerous studies have demonstrated the involvement of inflammation in atherogenesis and the development of chronic cerebral ischemia (CCI). Even with relative functional preservation, patients with CCI develop autoimmunization to the structural components of the nervous tissue, which depends not only on the antigen release beyond the blood-brain barrier (BBB), but also on the violation of the complex regulation of the neuroimmune system that determines immune homeostasis [4, 5]. However, the role of the immuno-mediated inflammatory process as a possible universal component of the pathogenesis of CCI of various genesis (for example, developing against arterial hypertension (AH) or atherosclerosis) is unspecified. Research A. Siren et al. [8] showed that prolonged hypertension may cause activation of intercellular adhesion molecule (intercellular adhesion molecule ICAM-1) on endothelial cells and perivascular accumulation of leukocytes in brain tissue, which reflects a peculiar predisposition to impairment of microcirculation in patients

with AH. Being the only immunocompetent factor in the CNS, microglia participates in all reactions of cerebral tissue to the damaging effect of ischemia [5, 7]. At the basis of destabilization of the atherosclerotic process of chemotherapy is the ulceration and rupture of atherosclerotic plaque. It was found that when microcirculation is impaired and during brain tissue ischemia, microglia begins to produce a wide range of compounds toxic to the brain tissue, including proinflammatory cytokines [3, 7, 8]. Microglia also performs specialized immune functions, inducing and supporting an inflammatory reaction in the brain tissue, which ultimately leads to delayed neuronal loss, changes in microcirculation and BBB [2, 4, 7]. After infiltration of the perivascular tissue with active leukocytes, the level of proinflammatory cytokines-TNF- α , IL-1 β , IL-6 is increased, produced by humoral cells as well as local perivascular macrophages and microglial cells, as well as by endothelial cells and astrocytes [8, 9]. Local production of cytokines plays an important role in the further activation of effector immune cells and the production of inflammatory mediators, leading to neuronal damage [6].

Thus, in the development of cerebrovascular diseases of the CNS, take part universal pathogenetic mechanisms, primarily vascular and immuno-mediated inflammatory processes that are closely related to each other, which require not only a study of their pathogenetic significance, but also need to correct these disorders.

The aim of the study was to study the state of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in patients with chronic cerebral ischemia (CCI), depending on the predominant genesis of development.

Materials and methods: With above said aim, we examined 133 patients who were in the departments of neurology of the City Clinical Hospital No. 6, the Central Clinical Hospital of the State Joint-Stock Railway Company “Uzbekistan railways” and the family polyclinic No. 56 in 2010–2013. The average age of the patients was 56.2 ± 0.4 years. All the examined patients were divided into 2 groups depending on the pathogenesis of the development of CCI. 1 group comprised 65 (42.5%) patients with CCI, which developed mainly on the background of AH. The second group included 68 (44.5%) patients with CCI, which developed mainly against the background of atherosclerosis. The control group for comparison of immunological studies was 20

(13.0%) of practically healthy donors. Studies of the cytokine content (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in serum of peripheral blood were determined by ELISA analysis using commercial test systems Vector-Best, Novosibirsk, Russia Federation, 2013. Statistical processing was carried out on a personal computer Pentium-4.

The results and discussion. We studied serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α and IL-6) in patients with CCI. Comparative analysis of proinflammatory cytokines in patients with CCI in both groups of patients revealed a reliable difference with the values of the control group ($p < 0.05$ and $p < 0.001$). It was found that the serum level of TNF- α in the group of patients of groups 1 and 2 was increased by 2.9 and 2.12 times, respectively, while in the control group it was 2.15 ± 0.23 pg/ml. We found a significant increase in the levels of TNF- α in groups of patients with CCI, against the background of AH, in the first group of patients, the level of TNF- α was increased 1.4 times compared with the value of the second group. Consequently, we found a significant increase in serum TNF- α in both groups of patients with CCI, which can serve as an immunological criterion for assessing the state of immunity in CCI and for assessing the severity of neurologic changes. The obtained data are presented in (Table 1).

Table 1. – Indexes of the pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) in examined patients

Index	control (n = 20)	1 group (n = 65)	2 group (n = 68)
IL-1 β	6.24 ± 0.60	$11.4 \pm 1.10^{**}$	$8.9 \pm 0.64^{*\wedge}$
IL-6	3.42 ± 0.37	$7.4 \pm 0.86^{**}$	$6.5 \pm 0.62^{**}$
TNF- α	2.15 ± 0.23	$6.3 \pm 0.76^{**}$	$4.6 \pm 0.48^{**\wedge}$

Note: * – the differences with respect to the control group are significant (* – $P < 0.05$,

** – $P < 0.001$); differences with respect to data between groups of patients \wedge – $P > 0.05$)

The comparative analysis between the groups showed that a reliable difference in the proinflammatory cytokine content was found. In the first group of patients the TNF- α content was increased, than in the 2nd group. Thus, in the first group of pa-

tients, TNF- α was 6.3 ± 0.76 pg/ml, while in the second group it was 4.6 ± 0.48 pg/ml.

It has been established that TNF- α is one of the most widely studied pro-inflammatory cytokines. It is known that TNF- α is produced by macrophages, monocytes, mast cells, lymphocytes. The mechanism

of action is pro-inflammatory, activates macrophages, granulocytes and cytotoxic cells, stimulates the process of inflammation. It is TNF- α that plays a huge role in the development of inflammatory vascular lesions. Excessive levels of pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-1 β , contribute to the maintenance of the inflammatory process in the body as a whole and can contribute to increased blood coagulation.

We studied the serum concentration of IL-1 β , which belongs to the key pro-inflammatory cytokines. IL-1 β is mainly produced by macrophages and phagocytes, as well as by lymphocytes, fibroblasts, epithelial cells. IL-1 β initiates and regulates inflammatory, immune processes, activates neutrophils, T- and B-lymphocytes, stimulates the synthesis of acute phase proteins, cytokines, adhesion molecules, prostaglandins. It is exactly for IL-1 β refers activation of the inflammatory-regulatory cascade reaction, as well as for IL-1 β refers macrophage stimulation and synthesis of IL-6 and TNF- α .

The study of this cytokine revealed a reliable increase in the serum of patients with CCI. Moreover, the highest content of IL-1 β was diagnosed in the group of patients of the 1st group. Thus, in 1 group IL-1 β was increased 1.8 times, in the 2nd group – 1.4 times. It was shown that IL-1 β was reliably elevated in both groups of patients. Due to statistical analysis, the reliability between the investigated groups of patients with CCI was revealed. Thus, it was shown that in the first group of patients IL-1 β it was 11.4 ± 1.10 pg/ml, whereas in the second group it was 8.9 ± 0.64 pg/ml. The content of IL-1 β in both groups differed by 1.3 times, while it had a reliable nature. Therefore, there is a reliable difference in the IL-1 β content between groups of patients. The data obtained are presented in (Table 1).

It is known that the normal function of the immune system is built on the balance of the contents of TX1 and TX2 cells, based on the equivalent production by them regulatory cytokines having pro- and anti-inflammatory directions [2, 9]. It was found that TX1 cells produce powerful cytokines with a

pro-inflammatory effect, such as IL-1 β , TNF- α , etc. [6, 8]. TX2 cells secrete anti-inflammatory cytokines, such as IL-4, IL-6, etc., which stimulate the predominantly humoral immunity unit. Violation of the balance of production of cytokines TX1/TX2 is important in the immunopathogenesis of the development of CCI and its progression. Based on the foregoing, we studied the content of the key anti-inflammatory cytokine IL-6 in the serum of peripheral blood of patients with CCI.

Analysis of the content of IL-6 in the serum of peripheral blood of patients with CCI allowed to reveal a reliable increase in all study groups with respect to control. Thus, IL-6 in the first group of patients was 7.4 ± 0.86 pg/ml, whereas in the second group – 6.5 ± 0.62 pg/ml. At the same time, there was no significant difference between the groups.

Consequently, we found a significant increase in the concentration of IL-6 in the group of individuals with CCI against the background of AH, but no reliable differences were found.

Thus, the analysis let to conclude that the serum content of pro- and anti-inflammatory cytokines, such as IL-1 β and TNF- α , was reliably elevated in patients with CCI. At the same time, we showed that the contents of the studied cytokines are the most elevated in the first group of patients suffering from AH.

According to the literature, we also found that in all patients there is an increase in key pro-inflammatory cytokines against the background of a pronounced anti-inflammatory cytokine. It is known that the violation of the cytokine balance in the direction of hyperproduction of proinflammatory ones is accompanied by excessive symptoms of inflammation, and sometimes it is the central link of the pathogenesis of chronic lesions of the cardiovascular system at the systemic level [1, 4, 9]. In connection with this, the characteristic clinical manifestations of such processes in most patients were asthenic syndrome, apathy, weakness, subfebrile fever, decreased appetite, which are under the control of pro-inflammatory cytokines.

Conclusions:

1. In the pathogenesis of CCI development of hypertonic and atherosclerotic genesis, both pro- and anti-inflammatory cytokines play an important role.

2. An increased level of IL-1 β , TNF- α and IL-6 levels was found in both groups of patients, mainly in CCI patients with AH.

References:

1. Vereshchagin N. V. Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension / N. V. Vereshchagin, V. A. Morgunov, T. S. Gulevskaya. – M: Medicine, – 1997. – 288 p.
2. Gomazkov O. A. Apoptosis of neuronal structures and the role of neurotrophic growth factors. Biochemical mechanisms of efficiency of brain peptide preparations / O. A. Gomazkov // Journal neurol. and a psychiatrist. Stroke (attachment). – 2002. – Issue 7. – P. 17–21.
3. Grinshtein A. B., Schneider N. A. Cerebrovascular complications of arterial hypertension. Krasnoyarsk: KSMA – 2002. – 160 p.
4. Gusev V. I., Skvorcova V. I. Ischemia of the brain. – M: Medicine – 2001. – 327 p.
5. Skvorcova V. I., Nasonov U. L., Juravleva E. Yu. and others. Clinicoimmunobiochemical monitoring of local inflammatory factors in the acute period of hemispheric ischemic stroke. Journal of Neurology and Psychiatry – 1999; 5: 27–32.
6. Banati R. B., Gehrman J., Kreutlberg G. W. In: Cellular and molecular mechanisms of ischemic brain damage (K. Siesjo, T. Wieloch, ets.). – 1996. – P. 329–337.
7. De Vries H. E., Kui per J., De Boer A. G. et al. The blood–brain barrier in neuroinflammatory diseases. Pharmacol Rev – 1997; 49: 2: 143–155.
8. Siren A. L., Mc Carron R. M., Liu Y. et al. In: Microcirculatory stasis in the brain (M. Tomita, G. Mchedlishvili, W. I. Rosenblum, W. – D. Heiss, Y. Fukuuchi, ets.). Amsterdam, Excerpta Medica – 1993. – P. 169–175.
9. Wood P. Differential regulation of IL-1 alpha and TNF alpha release from immortalized murine microglia (BV-2) / P. Wood // Life Sci. – 1994. – Vol. 55. – No. 9. – P. 661–668.

Section 2. Midship sciences

*Bernik Natalya Viktorovna,
assistant, of the Department of Surgical
Dentistry and Maxillofacial Surgery
Higher State Educational Institution of Ukraine
"Bukovinian State Medical University"
E-mail: nbernyk@gmail.com*

*Oliinyk Ihor Yuryevich,
professor, of the Department of Pathological Anatomy, M.D.,
Higher State Educational Institution of Ukraine
"Bukovinian State Medical University",
E-mail: olijnyk1961@gmail.com*

*Tsyhykalo Alexander Vitalievich,
M.D., associate professor,
Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology,
Higher State Educational Institution of Ukraine
"Bukovinian State Medical University",
E-mail: tsyhykalo@icloud.com*

*Kashperuk-Karpiuk Inna Sergeevna,
Ph.D., associate professor, of the Department of Anatomy,
Topographic Anatomy and Operative Surgery,
Higher State Educational Institution of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine,
E-mail: kashperuk.inna@gmail.com*

MORPHOLOGICAL AND ANTHROPOMETRIC PECULIARITIES OF THE SUBLINGUAL SALIVARY GLAND IN THE PRENATAL ONTOGENESIS OF HUMAN

Abstract: This article analyzes morphological and anthropometric peculiarities of development of the sublingual salivary glands in the prenatal ontogenesis of human based on studying of 111 objects – pre-fetuses of human at the age of 7–12 weeks (60) and fetuses of human at the age of 4–10 months (51) of the prenatal development. The conducted research allows concluding that development of the forms of sublingual salivary glands in fetuses at the age of 4–10 months of the prenatal development depends on the number of the independent lobules of sublingual salivary gland and their

location in relation to the main anlage of the gland. The article also describes the variability of the form of major sublingual duct in pre-fetuses and fetuses of human. In the article for the first time has been suggested the systematization of variants of forms of the major sublingual duct in the prenatal ontogenesis of human.

Keywords: sublingual salivary gland, major sublingual ducts, pre-fetus, fetus, prenatal ontogenesis, human.

*Берник Наталья Викторовна,
ассистент, кафедры хирургической
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Высшее государственное учебное заведение Украины
“Буковинский государственный медицинский университет”,
E-mail: nbernyk@gmail.com*

*Олийнык Игорь Юрьевич,
профессор кафедры патологической анатомии,
доктор медицинских наук,
Высшее государственное учебное заведение Украины
“Буковинский государственный медицинский университет”,
E-mail: olijnyk1961@gmail.com*

*Цигикало Александр Витальевич,
заведующий кафедры, гистологии цитологии, эмбриологии,
доктор медицинских наук, доцент,
Высшее государственное учебное заведение Украины
“Буковинский государственный медицинский университет”,
E-mail: olijnyk1961@gmail.com*

*Кашперук-Карпюк Инна Сергеевна,
доцент, кафедры анатомии, топографической анатомии
и оперативной хирургии, кандидат медицинских наук,
Высшее государственное учебное заведение Украины
“Буковинский государственный медицинский университет”,
Черновцы, Украина,
E-mail: kashperuk.inna@gmail.com*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЪЯЗЫЧНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА

Аннотация: В статье, на основании изучения 111 объектов – предплодов человека 7–12 недель (60) и плодов 4–10 месяцев (51) внутриутробного развития (ВУР) проанализированы

морфологические и антропометрические особенности развития подъязычных слюнных желез (ПЯСЖ) в пренатальном периоде онтогенеза человека. Проведенное исследование позволяет сделать вывод, что появление вариантов формы ПЯСЖ у плодов 4–10 месяцев внутриутробного развития зависит от количества самостоятельных долек ПЯСЖ и их расположения относительно основного зачатка железы. Описана изменчивость формы больших подъязычных протоков ПЯСЖ человека в предплодов (Пп) и плодов (Пл). Впервые предложено систематику вариантов формы большого подъязычного протока в пренатальном онтогенезе человека.

Ключевые слова: подъязычная слюнная железа, большой подъязычный проток, предплод, плод, пренатальный онтогенез, человек.

Познание закономерностей становления строения и топографии ПЯСЖ имеет важное значение для толкования истинного направления процессов органогенеза, механизмов нормального формирования органов, возникновения анатомических вариантов и врожденных пороков [6]. Современная анатомия человека синтезирует данные смежных и родственных анатомии дисциплин – гистологии, цитологии, эмбриологии, биохимии, сравнительной анатомии, физиологии, биофизики и т.п. [7]. Она рассматривает форму и строение органов, систем и организма человека в целом как продукт наследственности, который изменяется в зависимости от определенных условий биологической и социальной среды и выполняемой организмом работы, во времени (фило- и онтогенез) и пространстве (разных географических регионах) [8]. Учитывая чрезвычайную значимость для практической медицины проблемы снижения перинатальной заболеваемости и смертности, невозможность ее решения без углубленного изучения периодов эмбриогенеза и раннего фетогенеза, которые в большинстве определяют дальнейшее развитие плода и новорожденного, нами были опубликованы работы [3, 9–11] с освещением определенных закономерностей пренатального морфогенеза и становления топографии ПЯСЖ человека. Это исследование является последующим движением в данном направлении.

Цель настоящего исследования: изучить возрастную динамику изменений морфологических и антропометрических характеристик

ПЯСЖ, варианты формы больших подъязычных протоков с частотой их проявлений в течении пренатального периода онтогенеза человека.

Материалы и методы: В исследование включено препараты 60 Пп человека (7–12 недель ВУР) и 51 Пл (4–10 месяцев ВУР). Реализацию цели исследования достигнуто применением методов макроскопии, микроскопии серий последовательных гистологических и топографоанатомических срезов, графической и пластической реконструкции, трехмерного компьютерного реконструирования, тонкого препарирования под контролем бинокулярной лупы, морфометрии, статистического анализа. Все исследования проведены согласно методических рекомендаций [1] и “Порядка изъятия биологических объектов от умерших, тела которых подлежат судебно-медицинской экспертизе и патологоанатомическому исследованию, для научных целей” [2] с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Гельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказов МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г., № 616 от 03.08.2012 г.

Результаты собственных исследований: Установлено, что зачаток ПЯСЖ впервые появляется в конце зародышевого периода у зародышей 12,8 мм теменно-копчиковой длины (ТКД) и образуется путем погружения (вдавливания) эпите-

лия дна первичной ротовой бухты в близлежащую мезенхиму участка языково-альвеолярных борозд по обе стороны от зачатка языка [3]. В течение передплодного периода с зачатком ПЯСЖ происходит ряд последовательных изменений: формирование многочисленных эпителиальных тяжей II, III, IV порядка (ответвлений от основного эпителиального зачатка); образования полости (канала) в главном эпителиальном зачатке и его ветвлениях II–IV порядка; концентрация клеток мезенхимы, окружающей эпителиальные тяжи (формирование мезенхимной части ПЯСЖ) с четким обособлением ее от соседних тканей. Начиная с Пп 29,0–30,0 мм ТКД формирующие процессы в зачатках ПЯСЖ проходят более интенсивно, что связано, очевидно, с появлением и резким ростом количества кровеносных сосудов, расположенных между терминальными участками дихотомических ветвлений эпителиальных тяжей. Для Пп человека 34,0–56,0 мм ТКД характерно увеличение количества древовидно разветвленных эпителиальных тяжей, слепые концы которых образуют расширения (будущие ацинусы). Формирование секреторной части ПЯСЖ человека происходит в тесной связи со становлением ее выводных протоков и формированием в них каналов. В гистологических срезах ПЯСЖ Пп человека 56,0–80,0 мм ТКД можно распознать два эпителиальных элемента: примитивные протоки и примитивные ацинусы. В то же время, проведенные исследования серий гистологических срезов ПЯСЖ Пп человека 74,0–80,0 мм ТКД дают основания сделать вывод, что терминальные (секреторные) отделы слюнной железы на этом этапе развития еще трудно дифференцировать на белковые, слизистые и смешанные. Они представлены абсолютно одинаковым индифферентным эпителием. Рост секреторного отдела ПЯСЖ в конце передплодного периода происходит как дорзо-латерально, так и вперед-вглубь. Ё В пренатальном онтогенезе человека (передплодный и плодный периоды) прогрессивное развитие

зачатка ПЯСЖ приводит к преобразованию главного (первичного) эпителиального тяжа в большой подъязычный проток (ductus sublingualis), а его ветвлений II–IV порядков – в аналогичные по порядку выводные протоки ПЯСЖ.

Комплексное исследование серийных гистологических срезов ПЯСЖ Пп человека позволило выделить в этот период развития три варианта формы большого подъязычного протока: прямую, дугообразную и коленообразную.

Исследованием ПЯСЖ установлено, что в Пп человека 4–10 месяцев ВУР (81,0–375,0 мм ТКД) количество самостоятельных долек и собственно долек ПЯСЖ приводит к формированию той или иной формы железы (эллипсообразной, веретенообразной, уплощенного диска и т.п.). Топографоанатомические соотношения ПЯСЖ конца плодного периода онтогенеза близки к описанию таковых у взрослых авторами классических учебников с топографической анатомии и монографий. Продольная ось железы направлена параллельно продольной оси зачатка тела нижней челюсти. Более широкая часть железы размещается спереди, а узкая – сзади. Иногда передние края правой и левой ПЯСЖ по срединной линии дна ротовой полости почти касаются друг друга. В данный возрастной период путем тонкого препарирования под контролем бинокулярной лупы уже можно различить и другие структуры ПЯСЖ: внешнюю и внутреннюю (медиальную) поверхности; верхний и нижний края. Внешняя поверхность слегка выпуклая и почти прилегает к медиальной поверхности тела нижней челюсти. Медиальная поверхность ПЯСЖ имеет диагонально идущее снизу-сзади и вперед углубление – место прилегания поднижнечелюстного протока.

Большой подъязычный проток отходит от верхней медиальной части ПЯСЖ на уровне ее средней и передней трети. Перед впадением в ротовую полость он соединяется с поднижнечелюстным протоком, формируя короткий общий выводной проток. Устье общего выводного про-

тока обеих слюнных желез подобно дефинитивному и находится в месте подъязычного мясца (*caruncula sublingualis*), по обе стороны от уздечки языка (*frenulum linguae*) и несколько возвышается над поверхностью слизистой оболочки дна полости рта. Описанный вариант наблюдали чаще всего. Кроме этого, нами было выявлено варианты как самостоятельного открытия большого подъязычного и поднижнечелюстного протоков, так и одновременного формирования устья совместного выводного протока поднижнечелюстным протоком и несколькими выводными протоками долек ПЯСЖ. У взрослых подобная анатомическая картина описана по результатам сиалографических исследований [4, 5].

В Пл человека 6–10 месяцев ВУР (186,0–375,0 мм ТКД) железа уже может содержать от 4 до 14 самостоятельных долек с выводными протоками, открывающимися на слизистой подъязычной складки (*plica sublingualis*). Отметим, что форма и размеры ПЯСЖ Пл человека напрямую зависят от количества как самостоятельных долек, так и собственно долек, формирующих их главные составляющие.

Для Пл 8–10 месяцев ВУР (271,0–375,0 мм ТКД) характерно увеличение железистых долек

ПЯСЖ. В структуре железы количество железистой ткани начинает существенно преобладать над соединительной тканью. Особенностью строения ПЯСЖ человека в конце плодного периода пренатального онтогенеза (280,0–375,0 мм ТКД) является наличие большого количества древовидно разветвленных внутридольковых протоков.

Форма и длина большого подъязычного протока ПЯСЖ в Пп и Пл человека варьирует. Поэтому, для удобства описания, определенную путем тонкого препарирования под контролем бинокулярной лупы, изучением топографоанатомических срезов, графических, пластических и трехмерных компьютерных реконструкционных моделей форму большого подъязычного протока у плодов 4–10 месяцев ВУР мы тоже разделили на три варианта: прямой большой подъязычный проток железы – направлен косо-горизонтально, несколько сверху-вниз и спереди-назад; дугообразный большой подъязычный проток – имеет дугообразное направление спереди-назад-латерально и выпуклостью дуги обращен назад-медиально; коленообразный большой подъязычный проток ПЯСЖ – представлен двумя фрагментами, которые соединяются под открытым вперед-латерально тупым углом.

Таблица 1. – Антропометрические характеристики ПЯСЖ человека плодов 4–10 месяцев ВУР (81,0–375,0 мм ТКД)

Возраст плодов, месяцы	ТКД, мм (M ± m)	Подъязычная слюнная железа		
		Длина, мм (M ± m)	Высота, мм (M ± m)	Толщина, мм (M ± m)
4 месяца	97,80 ± 8,50	4,08 ± 0,17	3,32 ± 0,09	3,15 ± 0,12
5 месяцев	162,90 ± 6,54	6,21 ± 0,24	4,45 ± 0,11	4,73 ± 0,16
6 месяцев	201,40 ± 6,03	7,92 ± 0,12	5,02 ± 0,08	5,98 ± 0,14
7 месяцев	228,30 ± 4,08	8,69 ± 0,09	5,18 ± 0,04	7,10 ± 0,11
8 месяцев	296,00 ± 4,88	9,23 ± 0,08	5,48 ± 0,13	7,20 ± 0,11
9 месяцев	326,10 ± 4,70	9,50 ± 0,04	6,05 ± 0,06	7,27 ± 0,08
10 месяцев	356,30 ± 4,32	9,71 ± 0,09	6,20 ± 0,12	7,04 ± 0,14

Исследования изменчивости вариантов формы больших подъязычных протоков и их частоты выявления в Пп и Пл человека на 111 объектах

наблюдения показало, что чаще всего (101 случай, или 90,99%) наблюдали дугообразный вариант формы большого подъязычного протока; значи-

тельно реже (6 случаев, или 5,41%) наблюдали прямой большой подъязычный проток; как вариант формы – коленообразную форму большого подъязычного протока – наблюдали еще реже (4 случая, или 3,60%).

Антропометрические характеристики ПЯСЖ человека Пл 4–10 месяцев ВУР (81,0–375,0 мм ТКД) представлены в таблице.

Выводы: В результате проведенных исследований впервые предложена систематика вариантов формы большого подъязычного протока (ductus sublingualis) ПЯСЖ в предплодов и плодов человека с определением формы как: прямая, дугообразная и коленообразная. Особенностью морфологических и антропометрических характеристик ПЯСЖ человека в плодном периоде пренатального онтогенеза является генетическая способность к формированию самостоятельных дополнительных долек железы, имеющих самостоятельные выводные протоки. Слияние секреторных отделов самостоятельных долек ПЯСЖ с основной составляющей зачатка железы наблюдается в конце предплодного – начале плодного периодов пренатального онтогенеза. В течение 4–10 месяцев ВУР (Пл 81,0–375,0 мм ТКД) одновременно с основным за-

чатком ПЯСЖ прослеживаются зачатки от 4 до 14 самостоятельных долек железы с выводными протоками, открывающимися своеобразной «цепочкой» на слизистой оболочке дна полости рта вдоль подъязычной складки (по обе стороны от уздечки языка). Применением методов макроскопии, микроскопии серий последовательных гистологических и топографоанатомическом срезам, графического, пластического и трехмерного компьютерного реконструирования, тонкого препарирования под контролем бинокулярной лупы и морфометрии в исследовании ПЯСЖ в плодном периоде онтогенеза человека позволяет сделать вывод, что появление вариантов формы ПЯСЖ у плодов 4–10 месяцев ВУР (81,0–375,0 мм ТКД) зависит от количества самостоятельных долек и их расположения относительно основного зачатка железы. Особенностью топографии дистального отдела большого подъязычного протока является анатомическое объединение последнего с дистальным отделом поднижнечелюстного протока вследствие чего образуется общий выводной проток обеих слюнных желез с устьем, расположенном на дне ротовой полости в области подъязычного мясца с обеих сторон от уздечки языка.

Список литературы:

1. Афанасьев В. В., Абдусаламов М. Р. Атлас заболеваний и повреждений слюнных желез: Учебное пособие. – М.: ВУНМЦ, – 2008. – 191 с.
2. Ахтемийчук Ю. Т. Актуальность научных исследований в области перинатальной анатомии. Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2012; 2 (1):15–21.
3. Ахтемийчук Ю. Т., Олийнык И. Ю. Клинико-морфологические аспекты исследования больших слюнных желез. Клиническая анатомия и оперативная хирургия. – 2009; 8 (3):76–80.
4. Берник Н. В. Морфологические преобразования прилегающих к зачатку подъязычной слюнной железы структур в первом триместре эмбриогенеза. Хист: Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых. Черновцы: БГМУ. – 2012; 14:234–235.
5. Берник Н. В., Олийнык И. Ю. Особенности структурно-пространственной организации выводных протоков подъязычной слюнной железы человека у плодов 9–10 месяцев внутриутробного развития. XV Международный медицинский конгресс студентов и молодых ученых: Всеукраинская научно-практическая конференция (Тернополь, 27–29 апреля – 2011): материалы конференции. Тернополь: ТГМУ. – 2011. – 291 с.

6. Берник Н. В., Олийнык И. Ю. Изменчивость формы больших подъязычных протоков человека в предплодов и плодов. Вестник проблем биологии и медицины. – 2014; 4 (1):265–270.
7. Берник Н. В., Олийнык И. Ю. Морфогенез подъязычной слюнной железы в раннем периоде пренатального онтогенеза человека. Молодежь – медицине будущего: международная научная конференция студентов и молодых ученых, посвященная 135-летию со дня рождения Н. Д. Стражеско (Одесса, 28–29 апреля – 2011): материалы конференции. Одесса: ОГМУ. – 2011. – 23 с.
8. Мишалов В. Д., Войченко В. В., Малышева Т. А., Диброва В. А., Кузык П. В., Юрченко В. Т. Порядок изъятия биологических объектов от умерших, тела которых подлежат судебно-медицинской экспертизе и патологоанатомическому исследованию, для научных целей: методические рекомендации. Образование Украины: спецвыпуск газеты. Киев: Педагогическая пресса. – 2018; 2 (62): 3–13.
9. Мишалов В. Д., Чайковский Ю. Б., Твердохлиб И. В. Соблюдение этических и законодательных норм и требований при выполнении научных морфологических исследований. – Киев, – 2007. – 76 с.
10. Райан С. Анатомия человека при лучевых исследованиях. – М.: Медпресс, – 2009. – 238 с.
11. Этинген Л. Е. О перспективах изучения анатомии в XXI веке. Морфология. – 2008; 133 (4):106.

*Bularkiev E.A.,
Sagymbaye M.A.,
Kyrgyz Scientific Research Institute
of Balneology and Recovery Treatment
E-mail: ebularkieva@mail.ru*

NEW PATHS OF DEVELOPMENT OF MEDICAL REHABILITATION AND SANATORIUM-RESORT SERVICES IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Abstract: Primary objective of the study is to develop a complex, integrated and stable system of restorative medicine, aimed at health maintenance and promotion, as well as at decrease in population disability level of the Kyrgyz Republic. Achieving this objective presupposes solving the following tasks: improvement of legislation, development and implementation of regulatory and legal framework for sanatorium-resort assistance; provision of good quality and availability of medical and rehabilitation services for all social strata; creation of a chain of medical and rehabilitation institutions; development of professional training and retraining systems, regular rehabilitation service personnel development; arranging scientific research, development and implementation of effective forms and methods of sustainable utilization of natural curative resources.

Keywords: restorative medicine, curative resources, sanatorium-resort assistance, medical and rehabilitation institution, quality of life, health center.

1. Introduction

1.1. A relevant objective of a modern stage of sanatorium-resort complex development of the country is enhancement of efficiency and quality of its activity (Resort Bulletin. 2004; No. 6. P. 2–16). To achieve this objective, it is required to provide a justification for a systemic methodological approach for estimation of the results of sanatorium-resort therapy (SRT), using objective informative criteria, cohesively reflecting various aspects of the process of SRT (Savchenko, V.M. 2000, P. 12–15., Sokolov, A.V. 2004, P. 7–11). An approved Strategy of Development of a Sanatorium-Resort Sector should represent a fundamental document for the upcoming medium-term period for the period until 2020 and for a subsequent period. Work to improve regulatory and legal framework will be continued. It seems to be relevant to create a classification system for sanatorium-resort institutions, which should provide for

an accurate description of requirements and norms, in accordance with which one or another category is assigned or verified, depending on the level, scope and quality of rendered medical services. In its turn, medical and rehabilitation departments of family practice centers (FPC), territorial and district hospitals of public health organizations of the Republic, as well as separate medical and rehabilitation institutions represent a medical and rehabilitation service in Kyrgyzstan, namely:

1. Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment has 561 beds (310 state-funded beds and 251 pay beds) with an affiliated branch in Bishkek.

2. South Regional Center of Medical Rehabilitation Kochkor-Ata – 105 beds.

3. Chuy District Specialized Center of Medical Rehabilitation for Children and Adolescents with disabilities, Maksat – 70 beds.

4. Jalal-Abad Regional Children's Center for Medical Rehabilitation, Bakyt – 120 beds.

5. Osh Municipal Children's Center for Rehabilitation Treatment – 100 beds.

6. Bazar-Korgon Interdistrict Children's Center for Medical Rehabilitation – 50 beds.

7. Children's Psychoneurological Sanatorium "Rodnichek" – 50 beds.

8. Ak-Suu Specialized Children's Department of Rehabilitation Treatment – 40 beds as part of Issyk-Kul District Combined Hospital.

9. Kochkor Speleocenter of Medical Rehabilitation – 20 beds.

A total of 164 institutions function throughout the Republic, out of which SRT – 28, rest houses – 9, recreation and retreat centers – 62, children's health complexes – 34, out of which 28 function all year round.

Table 1. Number of sanatorium-resort and health and recreation institutions throughout the Republic

Institutions	Number of enterprises	Private	State	2015	2016
				Number of people visiting	Number of people visiting
Sanatorium	15	10	5	56385	56237
Children's Sanatorium	6	0	6	4726	5906
Sanatorium-Preventorium	10	10	0	13467	7912
Sports and Fitness camp	5	3	2	4806	10061
Children's Health Complex	29	14	15	23599	15979
TOTAL:	65	37	28	10298	96095

In the service of medical rehabilitation, the total of 166 physicians are employed, 59 of them are physiotherapists. There are 1166 beds in medical and rehabilitation institutions throughout the Republic.

2. Methods

Methods of estimation and control of correspondence of health resort institutions to classification requirements were applied.

2.1. SRT with a certain category is supervised to confirm its compliance with the requirements, set for this category. An authorized body from the field of healthcare performs estimation of SRT correspondence to categories.

2.2. In order to estimate SRT compliance with the requirements set for SRT of various categories, the following basic control methods are used: visual, analytical, measuring, expert evaluation of the quality and safety of health resort services, sociological (in the form of a questionnaire to be filled by visitors of SRT).

3. Results

3.1. As a result of estimation of condition of 102 health resort institutions and recreational institutions (RI), the following was established:

1. Among SRT and RI of the Kyrgyz Republic, private institutions (72%) and institutions with the status of local institutions (64%) prevail.

2. Only 10% of SRT and RI are licensed to carry out realize medical activities, and 52% are certified.

3. SRT and RI of our Republic practically have categories and profilizations (84%), and function primarily in summer (86%).

4. A part of medical staff working at the estimated SRT and RI constituted 12%, 40% of which possess categories.

5. The majority of chief executives of SRT and RI (75%) do not pay attention to the issues of climatotherapy.

6. Local mineral water and local therapeutic mud are rarely used in the analyzed SRT and RI (5%).

7. Instrumental physiotherapy, mud treatment and thermotherapy are used in 82% of health resort institutions.

8. Balneotherapy in the form of various baths, ablution, underwater traction and massage are used in approximately half of the analyzed SRT and RI (48%).

9. Methods of laboratory and functional diagnostics are applied in 25% SRT.

10. Almost all SRT have sports and fitness facilities, as well as infrastructure facilities.

11. At the majority of SRT and RI (75%), parents with children (56%) and children without parents (19%) undergo treatment and recreate.

12. Generally, three meals are provided daily (89%), rarely – dietetic nutrition (10%).

13. Duration of stay in SRT and RI is primarily 5–10 days.

14. Rooms in SRT are primarily for 2 (33%), 3 (36%), 4 people and more (31%).

15. Cost of one day of stay in a private SRT is twice as large as in a state one.

4. Discussion

Therefore, analysis and estimation of the present-day condition of health resort institutions and recreational institutions has revealed the necessity of taking a range of immediate measures, including both legislation and regulations, and measures for preparation of skilled staff, use of natural curative resources, attracting investments and innovation. Diagnostic and physiotherapy equipment was relatively

new, if compared to the 90s. Young skilled workers are expected to enter the industry, since currently professional employees at SRT are generally at their preretirement age.

5. Conclusion

The designed concept of development of restorative medicine service and sanatorium-resort sector in the Kyrgyz Republic in the next few years will allow to:

- improve medical and economical effectiveness of Centers and departments of medical rehabilitation, health resort institutions, health centers;
- create foundations for the system of health maintenance and promotion, developing a chain of rehabilitation offices;
- create a system of formation, active maintenance, rehabilitation and promotion of health;
- create prerequisites for reduction of premature mortality levels, disease incidence, levels of disability, increase of life expectancy;
- satisfy consumer demand for accessible and high-quality medical and rehabilitation assistance and health resort services.

Generalizing the obtained results, it can be stated that we need to continue conducting more in-depth studies both in the field of balneotherapy (studying natural curative resources in particular) and in the field of restorative medicine with the focus on implementation of new health-maintaining medical and rehabilitation technologies.

References:

1. Материалы заседания Президиума Государственного Совета Российской Федерации № 38 « О развитии туризма и курортно – рекреационного комплекса» от 23 июля – 2004 г // Курортные ведомости. – 2004 г. – № 6. – С. 2–16.
2. Савченко В. М. Методологические аспекты оценки эффективности лечения на курорте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. – № 6. – 12–15.
3. Соколов А. В. Научно – методологическое обоснование нового принципа оценки эффективности восстановительных технологий // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 7–11.
4. ГОСТ 28681.4–95 Межгосударственный стандарт. Туристическо-экскурсионное обслуживание. Классификация гостиниц.

5. ГОСТ 28681.0–90 Стандартизация в сфере туристско-экскурсионного обслуживания. Основные положения.
6. ГОСТ 18963–73 Вода питьевая.
7. ГОСТ Р 50763–95 Общественное питание. Общие технические условия.
8. Закон КР «Об организациях здравоохранения КР» от 13.08.2009 г.
9. Стандарты для аккредитации санаториев, утвержденные Приказом МЗКР от 09.01.2007 г. № 3.
10. КМС 9793:2000 «Санаторно-оздоровительное обслуживание. Санаторно-оздоровительные услуги. Общие требования».

*Bularkieva Eliza,
Sagymbayev M.A.,
Kyrgyz Scientific Research Institute
of Balneology and Recovery Treatment
E-mail: ebularkieva@mail.ru*

INDEPENDENT RANKING ASSESSMENT OF THE QUALITY OF SERVICES AT A HEALTH RESORT INSTITUTION OF THE KYRGYZ REPUBLIC

Abstract: Independent ranking assessment of the quality of services at health resort institutions is conducted for the purpose of formation of a system of preparation to and rendering methodical assistance for autonomous bodies in medical institutions for physicians, health professionals and other specialists. Independent ranking assessment of the quality of services is designed for chief executives of healthcare organizations, as well as for department audience members, who are engaged in the system of continuing professional education with a specialization in health maintenance organization and public health.

Keywords: health resort institutions, quality criteria, quality assessment, medical assistance, ranking, public health.

Independent assessment of the quality of services at healthcare organizations (further – independent quality assessment) is assessment of activity of such organizations in accordance with criteria and assessment values, defined by the social council in accordance with the established procedure, as well as ranking healthcare organizations not less than once per year based on the following principles:

- legality, transparency and publicity, voluntary participation in the survey;
- independence of opinions of citizens, experts, public associations;
- completeness and transparency of the information, used to conduct assessment;
- expert knowledge and expertise of the members of the social council;

Primary objectives of the independent quality assessment:

Encouragement of improvement of the quality of work in health resort institutions;

Increase of information awareness of consumers about the order of providing medical services by health resort institutions;

Development of the institute of public control at health care institutions;

Independent assessment of the quality is conducted at healthcare organizations, providing medical assistance in both outpatient and in-patient departments.

Material and methods of the study:

All the patients receiving rehabilitation treatment at Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment during 2018–2019 in clinical departments.

A questionnaire to analyze satisfaction with the quality of provided medical services in the in-patient department.

1. *When was the last time you underwent treatment in this in-patient department?*

2. *Are you satisfied with the duration, conditions for waiting (availability of the washroom, drinking water, cleanness and freshness of rooms) and hospital employees' attitude in the receiving room during hospitalization?*

- *completely satisfied;*
- *partially satisfied;*
- *more likely not satisfied;*
- *totally not satisfied;*

3. In case you underwent procedures requiring manipulations during your stay, assess actions of physicians and nurses when performing those manipulations?

- excellent;
- good;
- satisfactory;

- extremely bad;
- bad.

4. Are you satisfied with the attitude of physicians and nurses during your stay in Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment?

Table 1.

No.	Work of physician and nurse	1	2	3	4	5
1	Politeness and attention of the physician	extremely bad	bad	satisfactory	good	excellent
2	Politeness and attention of the nurse	extremely bad	bad	satisfactory	good	excellent
3	The physician explained all the prescribed investigations, undertaken investigations and prescribed treatment	extremely bad	bad	satisfactory	good	excellent
4	The physician detected changes in health condition with consideration for complaints of the patient about pains, discomfort and other sensations	extremely bad	bad	satisfactory	good	excellent

5. Are you satisfied with the diet you had during your stay in Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment?

- completely satisfied;
- partially satisfied;
- more likely not satisfied;
- totally not satisfied;

- satisfactory;
- extremely bad;
- bad.

6. During this stay in Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment, how often was silence observed near your room at nighttime?

- always;
- sometimes;
- never.

9. Was it necessary for you to buy medicinal products required for treatment at your own expense during your stay at the healthcare organization?

- yes, as an alternative to receiving treatment with suggested free medicinal products;
- yes, since the required medicinal products were not available;
- no, all the required medicinal products were provided free of charge;
- I did not need to use medicinal products.

7. Are you satisfied with the quality of cleaning of rooms, lighting, and temperature control?

- completely satisfied
- partially satisfied
- more likely not satisfied
- totally not satisfied

10. Was it necessary for you to pay for additional diagnostic studies at your own expense during your stay at the healthcare organization?

- yes;
- no.

8. Assess actions taken by the staff, when and if you needed assistance of nurses or other staff during your stay?

- excellent;
- good;

11. Did you have to present physicians with anything (money, presents, etc.)?

- yes;
- no.

12. Who initiated presenting?

- I myself;

- physician;
- I was advised to.

13. Are you satisfied with the conditions of medical assistance rendered?

- yes, totally;
- it's rather yes than no;
- it's rather no than yes;
- I am not satisfied.

14. Would you recommend this healthcare organization to your friends and relatives?

- yes;
- no.
- I don't know yet.

15. Are you satisfied with the quality and completeness of the information available on the official website of the Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment?

- yes, totally;

- it's rather yes than no;
- it's rather no than yes;
- I am not satisfied.

16. Are you satisfied with the quality of the treatment system at the Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment?

- yes, totally;
- it's rather yes than no;
- it's rather no than yes;
- I am not satisfied.

17. Who referred you to receive rehabilitation treatment at the Kyrgyz Scientific Research Institute of Balneology and Recovery Treatment?

- I myself;
- commercials, websites;
- neighbors, colleagues, relatives;
- health care institutions.

References:

1. Андреева И. Л., Гуров А. Н. Методические рекомендации по проведению независимой рейтинговой оценки качества работы медицинских организаций. Санаторно-курортные организации: менеджмент, маркетинг, экономика, финансы. – № 2. – 2015. – С 20–40.
2. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам проведения независимой оценки качества оказания услуг организациями в сфере культуры, социального обслуживания, охраны здоровья и образования.

*Lobkova Olga Sergeevna,
doctor, of Medical Sciences, assistant professor,
Department of Military
Therapy of Military-Medical Academy
Named S. M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia
E-mail: ulalau@yandex.ru*

*Boldyreva Yulia Sergeevna,
candidate, of Medical Science,
head of the allergology room of the clinic of military therapy
Military-Medical Academy named S.M. Kirov,
Saint-Petersburg, Russia*

APPLICATION OF INNOVATIVE APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PARASITIC INFESTATIONS AS THE ETIOLOGICAL FACTORS OF ATOPIC ALLERGY

Abstract: The article describes the examination using clinical, immunological and vegetative-resonant diagnostics methods 50 patients (18–56 years) allergy profile with concomitant recurrent urticaria and edema Quincke (33 patients). 98% of the patients revealed various helminth infection, the frequency characteristics of antigenic parasitic load. A promising direction in the treatment of patients with recurrent urticaria, along with medication, is the power correction and the use of anti-parasitic therapy with fluoravits.

Keywords: vegetative-resonance diagnostics, allergy, fluoravits.

*Лобкова Ольга Сергеевна,
доктор мед.наук, доцент кафедры военно-полевой терапии
Военно-медицинской академии имени
С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия
E-mail: ulalau@yandex.ru*

*Болдырева Юлия Сергеевна,
кандидат, мед.наук, зав. аллергологическим кабинетом
клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии
имени С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия*

ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЗИТАРНЫХ ИНВАЗИЙ КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА АТОПИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГИИ

Аннотация: В статье рассмотрено обследование с помощью клинических, иммунологических, а также вегето-резонансного методов диагностики 50 пациентов (18–56 лет)

аллергологического профиля с сопутствующей рецидивирующей крапивницей и отеком Квинке (33 пациента). У 98% больных выявлены различные глистные инвазии, представлены частотные характеристики антигенной паразитарной нагрузки. Перспективным направлением в лечении больных рецидивирующей крапивницей, наряду с медикаментозным лечением, представляется коррекция питания и применение антипаразитарной терапии с помощью флуоревитов.

Ключевые слова: вегето-резонансная диагностика, аллергия, флуоревиты.

Актуальность и цель исследования. В медицинской практике в настоящее время существует большое количество традиционных диагностических и лечебных методов, с помощью которых можно эффективно обследовать и лечить пациентов. Но существует несколько моментов, которые бывают сложны для подбора лечения. Первый – лекарственная аллергия на многие препараты (антибиотики, НСПП, контрастные вещества, анестетики, антипаразитарные препараты и др.), которые нужны пациенту по показаниям, но применение их невозможно. Второй – недостаточное и, зачастую, дорогостоящее в современной лабораторной диагностике обследование пациентов на предмет паразитарных инфекций [1, 2–5; 2, 234; 4, 6–8]. Учитывая эти аспекты, авторы исследования применили в клинической практике диагностическое вегето-резонансное обследование (ВРТ) пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, в том числе крапивницей. Материалы и методы исследования. Обследовано с помощью клинических, иммунологических методов диагностики (определение содержания в сыворотке крови общего Ig E, специфических Ig G по отношению к антигенам токсакар, эхинококка, аскарид, трихинелл, лямблий методом ИФА), а также диагностики ВРТ с использованием диагностического комплекса «Паркес» 50 больных (18–56 лет, женщин – 32, мужчин – 18) аллергологического профиля, в том числе, острой и хронической рецидивирующей крапивницей – 33 пациента. Применялся диагностический биорезонансный прибор «Паркес», который относится к разделу новейших технологий в биорезонансной медицине и, соответственно, имеет ряд отличительных особенностей.

Он позволяет провести обследование организма на наличие паразитарных (глистных) инвазий, простейших, грибковых, бактериальных, вирусных инфекций с высокой точностью, провести диагностику по органам и системам, определить непереносимость продуктов питания, недостаток витаминов, макро- и микроэлементов [2, 234, 3, 4–12, 5, 10–15].

Полученные данные обработаны на персональном компьютере. Показатели элементарной статистики – средние значения (M), ошибка среднего ($M \pm m$), процент идентичного показателя относительно нормы и его ошибка ($P \pm m$) определялись с помощью прикладных программ Statistica 6.0 for Windows Microsoft Excell 7.0.

Следует отметить, что у пациентов, страдающих крапивницей, был отягощен личный анамнез (крапивница, отек Квинке, пищевая аллергия), а у половины обратившихся – семейный аллергологический анамнез. Заболевание отличалось частыми рецидивами, торпидностью течения.

Результаты исследований. По данным обследования ВРТ у лиц, страдающих крапивницей, определено 279 частот, отражающих различную антигенную паразитарную нагрузку (возможное наличие в организме паразитов или их промежуточных форм, продуктов обмена). Наиболее часто в общей популяции встречались трихинеллы ($89,0 \pm 0,20\%$), аскариды ($73,0 \pm 0,36\%$), описторхи ($78,0 \pm 0,32\%$), энтеробиоз ($55,0 \pm 0,54\%$), токсакары ($45,0 \pm 0,20\%$). Реже встречались эхинококки ($39,0 \pm 0,75\%$), шистосомы ($39,0 \pm 0,75\%$), альвеококки ($34,0 \pm 0,83\%$), фасциолы ($28,0 \pm 0,96\%$). У $45,0 \pm 0,66\%$ пациентов выявлены лямблии. Из грибковых инфекций у $50,0 \pm$

$\pm 0,60\%$ пациентов обнаружена *Candida albicans*. В $30,0 \pm 0,90\%$ случаев имела место сенсibilизация пищевыми, бытовыми, пыльцевыми аллергенами. Необходимо отметить, что у больных рецидивирующей крапивницей и отеком Квинке наблюдался высокий уровень общего Ig E в сыворотке крови – среднее значение показателя составило $562,46 \pm 20,0$ IU/ml, что свидетельствовало о высокой антигенной нагрузке у пациентов «атопической» аллергией.

Комплексное лечение пациентов аллергическими заболеваниями, в том числе, рецидивирующей крапивницей и отеком Квинке, включает в период обострения и в дальнейшем, назначение гипоаллергенной диеты с исключением возможных пищевых и «перекрестных» аллергенов – овощей, фруктов, имеющих общее антигенное родство с пылью растений. Кроме того, учитывая массивную антигенную, в том числе, паразитарную нагрузку у обследованных пациентов, представляется перспективным использование в процессе диетической коррекции и антиаллергической медикаментозной терапии (антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов), назначение одного из базовых продуктов – водного раствора белково-пептидного концентрата, содержащего «сигнальные» молекулы, выделенные из межклеточного пространства ткани гриба «Лисички обыкновенной» (Виоргон 23), разработанного в рамках программы «Система

Активного Долголетия» (ACLON) (Институт Проблем Биорегуляции РАН, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Институт элементоорганических соединений им.А.Н. Несмеянова РАН). Он обладает способностью уничтожать различных паразитов и глистов (не только взрослые половозрелые особи, но и их яйца и личинки). Поэтому Виоргон 23 эффективен при любых глистных инвазиях. Кроме того, микрофлуоревит «Лисички» регенерирует клетки печени и возвращает ей возможность нормально функционировать даже при различных видах гепатитов, жировом перерождении печени, гемангиоме печени [6, 18–19, 7, 26–27, 8, 10–15]. Микрофлуоревиты ACLON имеют сертификат соответствия № РОСС RU.AB51.H02092.

Таким образом, комплексная диагностика пациентов крапивницей и отеком Квинке с применением вегето-резонансного диагностического прибора «Паркес» может позволить провести более информативную этиологическую диагностику заболевания, а применение микрофлуоревита «Лисички обыкновенной» (Виоргон 23) в перспективе может оказать антипаразитарное, нетоксическое, неаллергенное воздействие на организм пациентов с целью ликвидации антигенного паразитарного отягощения, быстро получить положительный результат терапии у пациентов и эффективно профилактировать обострение заболеваний в будущем.

Список литературы:

1. Аль-Шукри С. Х., Ткачук В. Н. Урология. Учебное руководство / С. Х. Аль-Шукри, В. Н. Ткачук. – М.: «МИА», – 2011. – 480 с.
2. Болдырева Ю. С., Козлова М. С., Лобкова О. С. Перспективы использования биорезонансной диагностики и терапии у больных аллергическими заболеваниями. Сборник научных трудов, посвященный 90-летию со дня рождения члена-корреспондента РАМН профессора Г. И. Алексева / Ю. С. Болдырева, М. С. Козлова, О. С. Лобкова. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», – 2012. – С. 234–240.
3. Готовский Ю. В., Косарева Л. Б., Блинков И. Л., Самохин А. В. Экзогенная биорезонансная терапия фиксированными частотами / Ю. В. Готовский с соавт. – М.: «ИМЕДИС», – 2011. – 151 с.
4. Лобзин Ю. В., Козлова С. С., Ускова А. Н. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии / Ю. В. Лобзин, С. С. Козлова, А. Н. Ускова. – СПб.: «ФЕНИКС», – 2001. – 932 с.

5. Coombs I. Helminth species recovered from humans. Handbook of Helminthiasis for Public Health by D.W.T. Crompton and Lorenzo Savioli / I.Coombs.– Boca Raton, Florida: «CRC Press»,– 2010.– P. 12–24.
6. Международный консорциум «Система Активного Долголетия». Классификатор флуоревитов.– М.: – 2015.– С. 18–19.
7. Ямскова В. П., Модянова Е. А., Резникова М. М., Маленков А. Г. Молекулярная биология.– М.: – 1977.– Т. 11.– № 5.– С. 1147–1154.
8. Hay E. D. Cell biology of extracellular matrix / Hay E. D.– N.-Y.-L.: Plenium press,– 1982.– 417 p.

*Akhmedova Robiya Mirkhakimovna,
Faculty of Medical Science, Copenhagen University, Denmark
M.D., prof. Sadikova Gulora Abrarovna,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Therapy and Medical Rehabilitation. Tashkent. Uzbekistan
E-mail: gulora@yandex.ru*

FEATURES OF MORPHOLOGICAL INDICATORS OF LIVER DURING CHRONIC PURULENT INFLAMMATION OF THE LUNGS CAUSED BY PROLONGED MECHANICAL IRRITATION OF THE RESPIRATORY TRACT (EXPERIMENTAL RESEARCH)

Abstract: During the experiment, we cause a model of chronic purulent inflammation of lungs (e-CIL) through prolonged mechanical irritation of the bronchi in 20 outbred rats. We study the morphological changes of the liver tissue. With prolonged irritation of the respiratory tract in experimental animals, we find structural changes in the tissues of the liver typical for toxic hepatitis.

Keywords: chronic purulent inflammation of the lungs, the experiment, the morphology of the liver.

During the experiment, we cause a model of chronic purulent inflammation of the lungs (e-CIL) through prolonged mechanical irritation of the bronchi in 20 outbred rats. We study the morphological changes of the liver tissue. With prolonged irritation of the respiratory tract in experimental animals, we find structural changes in the tissues of the liver typical for toxic hepatitis.

Chronic purulent respiratory disease cause complex metabolic and morphological changes [1, 3, 4, 6, 7]. Detection of early structural changes in the internal organs, especially in liver tissue is of interest for clinical medicine in terms of early diagnosis and early treatment of nonspecific chronic purulent pneumonia [5].

Objective. To experimentally study liver tissue under morphological changes in chronic suppurative lung inflammation (e-CIL) caused by lengthy mechanical airway irritation.

Materials and Methods. We used 20 outbred albino male rats weighting 180–200,0 which were divided into 2 groups. The first group contained 10 healthy

rats. The second group consisted of 10 rats with the model e-CIL. The model follows the procedure by Z. B. Batyrova and N. H. Shamirzaeva [2]. In sterile conditions, under local novocaine anesthesia, a longitudinal incision was made along the median line at the anterior surface of the animal's neck 1.5–2.0 cm long. After exposing the anterior wall of the trachea between its rings, a nylon thread with a diameter of 0.4 mm, a length of 10–12 cm was inserted into its lumen on a thin stitching needle. In this case, the distal end of the thread is in the lumen of the trachea, and the proximal end thereof is fixed on the skin. The wound was sewed up layer by layer. 45 days after the start of the experiment fixing the thread by pruning with tweezers was extracted without opening the trachea. Animals were slaughtered by instantaneous decapitation on the 45th day of reproduction. This group has not received any treatment. For morphological studies we took slices of liver tissue and fixed them in 10% neutral formalin solution and stained histological sections with hematoxylin eosin. Microscopy of the drug was carried out by a light XS –213 and Leica microscopes.

In all series of experiments we conduct: animal weighing, temperature measurement, calculation of heart rate, respiratory rate, ECG.

Results and discussion. Model e-CIL manifested in a remote wheezing, the frequency of rhythmic respiratory disorders and sedentary movements of subjects.

Liver of the slaughtered rats with e-CIL microscopically showed smooth surface and the grained dark cherry color on the cut. In contrast to the group of healthy rats, liver tissue from e-CIL contained marked dense portions. At sections blood vessels were filled with blood and vessel walls were edematous. Microscopically we revealed 80% of larger and 20% of small hepatocytes in liver tissue. The lungs are sometimes pale gray and red or dark red, dough-like consistency under the pleura and parenchyma often found small hemorrhages. At section and the from the gleam of the cut of bronchus, a foamy, cloudy liquid,

sometimes colored pink, flows out. The surface of the lung is smooth, juicy, gray — or dark red, on the background of which distinctly protruded enlarged jelly-like strands of infiltrated interstitial connective tissue with serous exudate.

The morphological picture of the liver tissue in rats with e-CIL as opposed to a group of healthy animals with the model of e-CIL showed characteristic changes, resembling a picture of acute liver toxicity. Many hepatocytes were expressed by balloon degeneration, damaged kernels, which were reflected by karyopic disease, determined by multiple foci of necrosis of the parenchyma. Sinusoid was hardly visible due to the increased volume of the swollen dystrophic hepatocytes. It was also represented by chaotic arrangement of hepatocytes hepatic lobules and additionally (in accordance with the micro photo 1.) defined anemia and central venous vessels and triads.

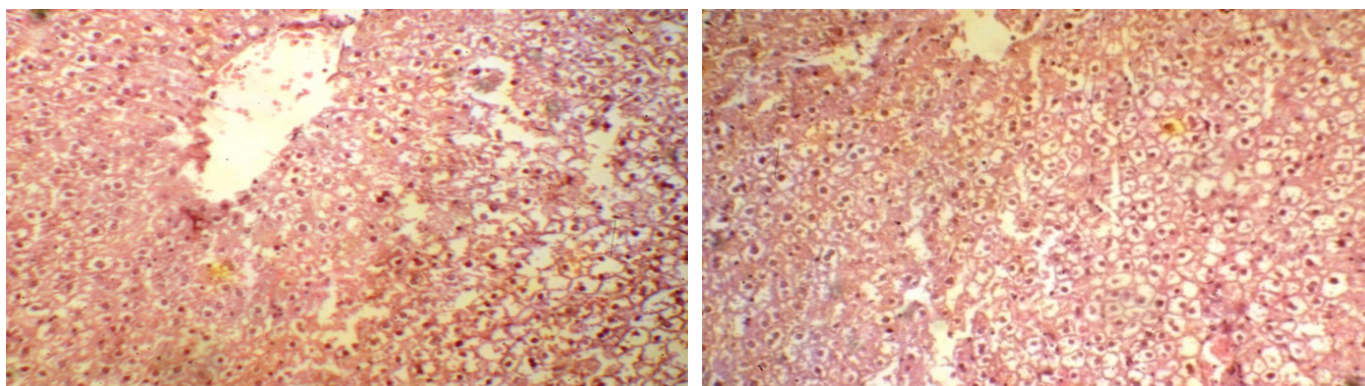


Figure 1. Micro photo rat liver with e-CIL. Ballon dystrophy and focal necrosis of hepatocytes. Anemia of liver tissue. Paint: hematoxylin-eosin. zoom: 10 × 10.

Conclusions. With prolonged stimulation of bronchus causing e-CIL- profound pathological

changes happen to the blood circulation in the liver tissue.

References:

1. Abdrashitova Je. H. Morfologicheskaja harakteristika spontannoj hronicheskoy respiratornoj bolezni rys. //Zh. Biomedicina.– No. 2.– tom 1.– 2006.: URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaja-harakteristika-spontannoy-hronicheskoy-respiratornoj-bolezni-krysz4PtPr4uKX>.
2. Batyrova Z. B., Shamirzaev N. H. Sposob modelirovanija hronicheskogo nespecificeskogo vospalenija ljogkih (Udostoverenie 2002 v20420502 a 2).
3. Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni ljogkih (peresmotr 2011g.). Perevod s anglijskogo, pod redakcijej A. S. Belevskogo.-M.-Rossijskoerespub. obshhestvo.– 2012.– 80 s. 4.

4. Lukashenko E. P., Chikina S. Ju., Chernjaev A. L. Retrospektivnyj analiz vedenija bol'nyh vnebol'nichnoj pnevmoniej v stacionare // Problemy klinicheskoj mediciny – 2008. – No. 4. – P. 35–40.
5. Karimov M. M., Abdullaev A. H., Sabirova G. N. i dr. Primenenie ozonoterapii pri reabilitacionnom lechenii bol'nyh hronicheskimi gepatitami. Metod. Rekom. – Tashkent. – 2007. – 9 p.
6. Shojhet Ja. N., Lepilov A. V. Osobennosti strukturnoj organizacii krupnyh i drenirujushhih bronhov pri ostryh gnojno-destruktivnyh zabolevanijah legkih // Problemy klin. mediciny – 2008. – No. 4. – P. 23–27.
7. Shojhet Ja. N., Momot A. P. O roli i vzaimosvjazi gemostaticeskikh i vospalitel'nyh reakcij v formirovanii ochagov gnojnoj destrucii organov i tkanej // Problemy klin. mediciny – 2008. – No. 5/6. – P. 102–118.

Section 3. Physiology

*Boreyko Tatiana,
Ph D., in Medicine, docent,
E-mail: Tanja.bor@mail.ru*

*Nikolaenko Oksan,
Ph D., in Biology, docent,
E-mail: oksnikolaienko@gmail.com*

*Belik Nataliya,
Ph D., in Medicine, docent,
E-mail: natel@mail.ru*

*Khmel Lily,
associate professor,
E-mail: liliako@i.u.a.*

*Shapoval Elena,
Ph D., in Medicine, docent,
E-mail: shapoval.elena@gmail.com
Department of Normal physiology,
Vinnitsia national Pirogov' memorial
medical university, Ukraine*

VIOLATION OF NEUROHUMORAL REGULATION OF THE HEART IN PROLONGED STRESS

Abstract: Throughout a person's life, periods of high physical and emotional tension and periods of rest alternate. Therefore, the parameters of the heart should vary greatly depending on the load on the body. The stress factors increase the risk of the cardiovascular diseases; it especially concerns the military men, who respond stress by increase of BP.

Keywords: stress, heart, neurohumoral regulation, military men.

*Борейко Т. И.,
кандидат медицинских наук, доцент
E-mail: Tanja.bor@mail.ru*

*Николаенко Оксана Александровна,
кандидат биологических наук, доцент,
E-mail: oksnikolaienko@gmail.com*

Белик Наталья Владимировна,
кандидат медицинских наук, доцент,
E-mail: natel@mail.ru

Хмель Л. Л.,
ст. викладач,
E-mail: liliako@i.u.a

Шаповал Е. Н.,
кандидат медицинских наук, доцент,
E-mail: shapoval.elena@gmail.com
кафедра нормальної фізіології
Вінницького національного медичного університету
ім. М. І. Пирогова, Україна, м. Вінниця

НАРУШЕНИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РАБОТЫ СЕРДЦА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Аннотация: На протяжении жизни человека много раз чередуются как периоды высокого физического и эмоционального напряжения, так и периоды относительного покоя. Поэтому, параметры работы сердца должны достаточно часто изменяться, в зависимости от нагрузки на организм. Стрессовые факторы повышают риск возникновения сердечнососудистых заболеваний. Это особенно относится к военным, для которых ответом на стресс является повышение артериального давления.

Ключевые слова: стресс, сердце, нейрогуморальная регуляция, военные.

«... Описанные случаи заставили меня заняться вопросами о влиянии психики и экстракардинальной нервной системы на функцию сердца – положить основу учения о неврозах, о влиянии коры головного мозга на деятельность сердца и сосудистой системы».
(Н. Д. Стражеско, 1951)

В наши дни проблема стресса изучена достаточно глубоко. Концепция стресса имеет большое влияние на различные направления науки о человеке – медицину, психологию, социологию и другие отрасли знаний. Предпосылкой возникновения и широкого распространения учения о стрессе можно считать возросшей (особенно в наше время) актуальность проблемы защиты человека от действия неблагоприятных факторов

среды. Термин «стресс» в физиологию и психологию впервые ввёл в 1932 г. Уолтер Бредфорд Кеннон в своих классических работах по универсальной реакции «fight or flight response» [1].

Стресс вызывает изменения физиологических реакций организма, которые могут не выходить за рамки нормальных состояний, но, в ряде случаев становится достаточно сильным и даже повреждающим. Поэтому правильное понимание

позитивных и негативных сторон стресса, их адекватное использование или предотвращение играют важную роль в сохранении здоровья человека, создания условий для выявления его творческих возможностей, плодотворной и эффективной трудовой деятельности [2]. Всё это свидетельствует о безусловной актуальности темы стресса и его всестороннего изучения в разных формах и проявлениях. Особенный статус приобретает социально-политическая ситуация в Украине связанная с АТО.

Склонность к стрессу разной выраженности имеет любой индивид не зависимо от рода деятельности, занимаемой должности, общественного статуса и материального положения. По данным американских исследователей в США до 90% взрослого населения пребывает в состоянии стресса, из них 60% чувствуют действие стрессовых факторов 1–2 раза в неделю, а 30% – каждый день. Украина же по данным итогов X конференции Европейских национальных координаторов Программы психического здоровья ВООЗ (Эдинбург, 24–26 октября 2007 г) отнесена к странам, в которых система охраны психического здоровья слабо развита.

Возможность тестирования параметров организма при действии стресса и способы оценки с использованием проб стало возможным для изучения влияния психологического и физиологического стресса на параметры сердечнососудистой системы мужчин и женщин. Сердечнососудистая система многими исследователями и клиницистами считается основным конечным органом стрессовой реакции. Система кровообращения – это очень чувствительный индикатор состояния адаптационных механизмов целостного организма, так как показатели гемодинамики тонко отображают степень напряжения регуляторных систем особенно обусловленные психологическим и физиологическим стрессом. Это и стало основной целью нашей работы.

Для достижения поставленной цели мы решали следующие задания:

1. Оценили состояние вегетативной нервной системы военнослужащих путём проведения ортостатической пробы.

2. Изучили изменения параметров кровообращения военнослужащих в ответ на психологический стресс.

3. Оценили изменения параметров сердечнососудистой системы военнослужащих в ответ на физиологический стресс.

В наше время наблюдается значительное увеличение количества людей, которым необходима психологическая реабилитация в результате постоянного контакта со стрессовыми факторами [3].

В исследовании принимали участие практически здоровые люди, военнослужащие 25–35 лет обоих полов. Военная служба – особенный вид деятельности человека, для которого характерны ненормированный рабочий день, физические и психологические перегрузки, ограниченные возможности в принятии решений и другие стрессовые ситуации. Повышение артериального давления (АД) у военнослужащих и вызванные этим осложнения давно являются предметом внимания врачей, которые оказывают медицинскую помощь в военных формированиях [4].

Оценивалось состояние сердечнососудистой системы путём проведения ортостатической пробы при действии психологического и физиологического стресса. При проведении ортостатической пробы, исследуемый одевал манжет от МТ-40 (прибор для измерения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС)) и ему предлагали лечь в горизонтальное положение. После измерения через одну минуту делали повторное измерение АД и ЧСС в вертикальном положении. После этого рассчитывали АД среднее. Было установлено, что систолическое АД в горизонтальном положении составило $118,50 \pm 4,37$ мм. рт. ст., а в вертикальном $142,23 \pm 6,25$ мм. рт. ст. Аналогичная тенденция прослеживалась и при изменениях диастолического АД:

в горизонтальном положении – $74,50 \pm 2,30$ мм. рт. ст., а в вертикальном $87,34 \pm 2,85$ мм. рт. ст.

ЧСС была выше при вертикальном положении тела, чем при горизонтальном, что обусловлено физиологическими процессами организма.

В норме оптимальная разница между средними величинами АД в вертикальном и горизонтальном положениях тела составляет 10–20%, такое понижение АД в горизонтальном положении соответствует нормальному физиологическому развитию.

Исследование последствий влияния психологического стресса проводилось, таким образом, сначала делали замер АД и ЧСС, потом военнотрудовым выдавался бланк с математическим заданием. Через три минуты включался прибор и фиксировал АД и ЧСС. После фиксации результатов, были сделаны подсчёты АД средние и индекса Робинсона (ДП). При методике исследования последствий физиологического стресса сначала производили замер АД и ЧСС, далее, исследуемому выдавали два кистевых динамометра и предлагали им сжать их с максимальным усилием. Фиксацию параметров сердечнососудистой системы сделали не сразу, а через 30–40 секунд после теста потому что, нужно время на реакцию сердечнососудистой системы, если работа проводится в анаэробном режиме.

В результате исследований установили, что систолическое АД в среднем повысился на 6, 5%, в доступной же литературе речь идёт о нейтральной реакции ЧСС при влиянии стресса, в исследовании изменяется незначительно. А в доступной литературе речь идёт о повышении ЧСС, при влиянии стресса, на 18–19 ударов в минуту. От начала эксперимента, была уверенность, что психологический стресс даст минимальные отклонения в параметрах сердечнососудистой системы. Но к нашему удивлению, после проведения экс-

перимента, стало видно, что отклонения в параметрах сердечнососудистой системы, не меньше, чем при физиологическом стрессе, а в некоторых случаях даже больше. С тридцати исследуемых было выделено трое склонных к гиперреакции к психологическому стрессу.

В своём обзоре работ, проведенных на людях Douglas C., Phillips A., Der G указывают на способность психофизиологических механизмов стресса приводить к повышению артериального давления [5]. По мнению J. Schradera сильный стресс, связанный с профессиональной деятельностью, является значительно большим фактором риска возникновения артериальной гипертензии, чем такие общепринятые факторы, как избыточная масса тела или злоупотребление алкоголем [6].

Стресс играет важную роль в возникновении, как нарушений психической деятельности, так и ряда заболеваний внутренних органов. Так как стресс типичный спутник современной жизни, то он становится самым важным этиопатогенетическим фактором возрастающего количества различных заболеваний, в том числе, сердечнососудистой патологии, и остаётся ведущим в возрастании заболеваний и смертности населения Украины.

Хронический психоэмоциональный стресс для категории военнослужащих есть одним из важных факторов, который может негативно влиять на уровень АД. Необходимость ежедневно на протяжении многих лет пребывать в постоянной готовности к выполнению заданий воинской службы, соответствовать высоким, а часто и чрезмерно, требованиям при определённой генетической склонности к артериальной гипертензии может иметь решающее значение для развития заболевания.

Список литературы:

1. Брайт Д., Джонс Ф. Стресс. Теории, исследования, мифы. – Спб.: Прайм ЕВРОЗНАК, – 2003. – 352 с.

2. Gusakova I. V., Omelchenko O. D., Nikolaenko O. A., Konovalov S. V., Bogomaz O. V. Sleep quantity and quality in the second-year medical students of Vinnitsa national Pirogov' memorial medical university with English form of studying // Science Forum.– No. 1.– 2018.– P. 34–41.
3. Николаенко О. А., Гусакова И. В., Омельченко О. Д., Богомаз О. В. Уровень депрессии и тревоги среди студентов, обучающихся в медицинском университете Украины // Juvenis scientia.– No. 2.– 2017.– С. 13–15.
4. Седьмой доклад Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертонии: новые клинические рекомендации // Доказательная кардиология.– 2003.– № 1.– С. 39–47.
5. Douglas C., Phillips A., Der G. et al Blood Pressure Reactions to Acute Physiological Stress and Future Blood Pressure Status: Data From the 12-year Follow-Up of the West of Scotland Study // Psychosomatic Medicine.– 2011.– Vol. 73.– P. 737–742.
6. Stork J., Schrader J., Labrot B. et al. Arbeitsassoziierter Blutdruckanstieg und Hypertonieprävalenz-eine Querschnittuntersuchung // Zbl. Arbeitsmed.– 1992.– Bd. 42.– P. 468–472.

Contents

Section 1. Clinical Medicine	3
<i>Morozov Igor Aleksandrovich, Ilchenko Liudmila Yur'evna, Kyuregyan Karen Karenovich, Fediukina Elena Sergeevna, Kozhanova Tatyana Viktorovna, Soboleva Nataliya Vasil'evna</i> THE FIRST TWO CASES OF CHRONIC HEPATITIS ASSOCIATED WITH TORQUE TENO MIDI VIRUS (TTMDV), GENUS GAMMATORQUEVIRUS	3
<i>Usmanova D. D., Irgasheva Nigina</i> PARTICIPATION OF PRO-AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA	13
Section 2. Midship sciences	17
<i>Bernik Natalya Viktorovna, Oliinyk Ihor Yuryevich, Tsyhykalo Alexander Vitalievich, Kashperuk-Karpiuk Inna Sergeevna,</i> MORPHOLOGICAL AND ANTHROPOMETRIC PECULIARITIES OF THE SUBLINGUAL SALIVARY GLAND IN THE PRENATAL ONTOGENESIS OF HUMAN.....	17
<i>Bularkiev E.A., Sagymbaye, M.A.</i> NEW PATHS OF DEVELOPMENT OF MEDICAL REHABILITATION AND SANATORIUM-RESORT SERVICES IN THE KYRGYZ REPUBLIC.....	24
<i>Bularkieva Eliza, Sagymbayev M.A.</i> INDEPENDENT RANKING ASSESSMENT OF THE QUALITY OF SERVICES AT A HEALTH RESORT INSTITUTION OF THE KYRGYZ REPUBLIC	28
<i>Lobkova Olga, Boldyreva Yulia</i> APPLICATION OF INNOVATIVE APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PARASITIC INFESTATIONS AS THE ETIOLOGICAL FACTORS OF ATOPIC ALLERGY	31
<i>Akhmedova Robiya Mirkhakimovna, Sadikova Gulora Abrarovna</i> FEATURES OF MORPHOLOGICAL INDICATORS OF LIVER DURING CHRONIC PURULENT INFLAMMATION OF THE LUNGS CAUSED BY PROLONGED MECHANICAL IRRITATION OF THE RESPIRATORY TRACT (EXPERIMENTAL RESEARCH)	35
Section 3. Physiology	38
<i>Boreyko Tatiana, Nikolaenko Oksan, Belik Nataliya, Khmel Lily, Shapoval Elena</i> VIOLATION OF NEUROHUMORAL REGULATION OF THE HEART IN PROLONGED STRESS	38