

Сетевой научный журнал

# Научный результат

Research result

Том 1

№1 2015

Сетевой научный рецензируемый журнал  
Online scholarly peer-reviewed journal

Медицина и  
Фармация



ISSN 2313-8955



9 772313 895000

Сайт журнала:  
<http://belsu-research-result.ru/>

# НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

СЕРИЯ  
«МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
Эл. № ФС77-55674 от 28 октября 2013 г.

Включен в библиографическую базу данных  
научных публикаций российских ученых РИНЦ

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2013 г., ежеквартально  
ISSN 2313-8955



Том 1. №1(3), 2015

Учредитель:

ФГАОУ ВПО «Белгородский  
государственный национальный  
исследовательский университет»

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР СЕРИИ:

**Ефремова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА СЕРИИ:

**Новиков О.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ СЕРИИ:

**Камышникова Л.А.**, кандидат медицинских наук

## РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ СЕРИИ:

**Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент

## ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор

**Цимбалистов А.В.**, доктор медицинских наук, профессор

**Журавлев Ю.И.**, кандидат медицинских наук, профессор

**Должиков А.А.**, доктор медицинских наук, профессор

**Ярош А.Л.**, кандидат медицинских наук, доцент

**Олейник Н.В.**, доктор медицинских наук, профессор

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Куликовский В.Ф.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Россия

**Жернакова Н.И.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Россия

**Пахомов С.П.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия

**Спичак И.В.**, доктор фармацевтических наук, профессор,  
Россия

**Олейник Е.А.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия

**Кубешова Г.**, доктор медицинских наук, профессор, Чехия

**Лесовой В.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина

**Каменов Б.**, кандидат наук, профессор, Сербия

**Павлов Ч.С.**, доктор медицинских наук профессор, Россия

**Гармаш О.И.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина

**Настаушева Т.Л.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Россия

**Гольцев А.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина

**Гришин И.Н.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Республика Беларусь

**Гостищев В.К.**, академик РАМН, профессор, Россия

# RESEARCH RESULT

MEDICINE AND PHARMACY  
SERIES

Mass media registration certificate  
El. № FS 77-55674 of October 28, 2013

Included into bibliographic database of scientific publications of  
Russian scientists registered in the Russian Science Citation Index

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2013.  
Frequency of publications: quarterly  
ISSN 2313-8955



Volume 1. № 1(3), 2015

Founded by:

Belgorod State University

## EDITOR-IN-CHIEF OF A SERIES:

**Olga A. Efremova**, Doctor of Medicine sciences, Professor

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF A SERIES:

**Oleg O. Novikov**, Doctor of of pharmacysciences sciences,  
Professor

## EXECUTIVE SECRETARY:

**Ludmila A. Kamyshnikova**, Candidate of Medicine sciences

## ENGLISH TEXT EDITOR:

**Igor V. Lyashenko**, Ph.D. in Philology, Associate Professor

## MEMBERS OF AN EDITORIAL BOARD:

**Mikhail I. Churnosov**, Doctor of of medicine sciences, Professor

**Aleksandr V. Tsimbalistov**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor

**Yuriy I. Zhuravlev**, Candidate of of medicine sciences, Professor

**Aleksandr A. Dolzhikov**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor

**Andrey L. Yarosh**, Candidate of of medicine sciences, Docent

**Natal'ya V. Oleynik**, Doctor of of medicine sciences, Professor

## EDITORIAL BOARD:

**Vladimir F. Kulikovskiy**, Doctor of medicine sciences,  
Professor, Russia

**Nina.I. Zhernakova**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Russia

**Sergey P. Pakhomov**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor, Russia

**Irina V. Spichak**, Doctor of pharmacysciences, Professor, Russia

**Elena A., Oleynik**, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

**Ganna Kubeshova**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Czech Republic

**Vladimir N. Lesovo**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Ukraine

**Borislav Kamenov**, Candidate of medicine sciences, Professor, Serbia

**Chavdar S Pavlo**, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

**Olga.I. Garmas**, Doctor of of medicine sciences, Professor, Ukrain

**Tat'yana L. Nastausheva**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor, Russia

**Anatoliy N. Gol'ce**, Doctor of of medicine sciences, Professor Russia

**Igor' N. Grishin**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Republic of Belarus.

**Viktor K. Gostishchev**, Academician of R.A.M.S., Professor,  
Russia

<b>Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Y.A.</b> Apelin-additional marker of insulin esistance.....	4
<b>Dolzhikov A.A., Tverskoi A.V.</b> Morphological characteristics of the pancreatic heterotopia in the major duodenal papilla.....	10
<b>Vasina Ju.V., Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Kovalyova K.I.</b> The principles of the pharmaceutical law in solving problems of supplying patients with mental health problems with extemporal medicines.....	18
<b>Шаповалов В.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Терехова О.В.</b> Судебная фармация в государственной концепции противодействия наркотизации населения Украины и России для повышения доступности наркотических анальгетиков.....	30
<b>Shaposhnikov A.A., Khmyrov A.V., Zakirova L.R., Sidorenko L.L.</b> Blood indices of broiler-chickens after supplementing their diet with solutions containing B-group and L-carnitine vitamins.....	51
<b>Zhuravlyova L.V., Lopina N.A., Kuznetsov I.V., Lopin D.O., Kramarenko I.A.</b> Clinical case of acute chord rupture of the mitral valve posterior leaflet in older Patient with co-morbidities.....	54
<b>Ekimov E.V. Fedotova O.K.</b> Modern treatment methods of primary childhood dental caries.....	64
<b>Шапошников А.А., Закирова Л.Р., Клочкова Г.Н., Гай И.Е., Яковлева И.Н., Шевченко Т.С.</b> Лютеин и зеаксантин содержащая добавка в диете перепелов: биохимические изменения в крови и яйцах.....	68
<b>Мисюра Е.В.</b> К вопросу о различиях в массе тела городского населения, посещающего поликлинические учреждения.....	75
<b>Zhuravlyova A.K., Ogneva E.V., Zhuravlyova L.V.</b> Approach to diagnosis of liver fibrosis: serum markers. Review.....	81

<b>Zhuravlyova L.V., Shekhovtsova Y.A.</b> Apelin-additional marker of insulin esistance.....	4
<b>Dolzhikov A.A., Tverskoi A.V.</b> Morphological characteristics of the pancreatic heterotopia in the major duodenal papilla.....	10
<b>Vasina Ju.V., Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Kovalyova K.I.</b> The principles of the pharmaceutical law in solving problems of supplying patients with mental health problems with extemporal medicines.....	18
<b>Shapovalov V.V., Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Terekhova O.V.</b> Forensic pharmacy in the state concept of combating drug addiction among the population of Ukraine and Russia to increase the availability of narcotic analgesics.....	30
<b>Shaposhnikov A.A., Khmyrov A.V., Zakirova L.R., Sidorenko L.L.</b> Blood indices of broiler-chickens after supplementing their diet with solutions containing B-group and L-carnitine vitamins.....	51
<b>Zhuravlyova L.V., Lopina N.A., Kuznetsov I.V., Lopin D.O., Kramarenko I.A.</b> Clinical case of acute chord rupture of the mitral valve posterior leaflet in older Patient with co-morbidities.....	54
<b>Ekimov E.V. Fedotova O.K.</b> Modern treatment methods of primary childhood dental caries.....	64
<b>Shaposhnikov A. A., Zakirova L. R., Klochkova G. N., Guy I. E., Yakovleva I. N., Shevchenko T.S.</b> The lutein and zeaxanthin containing supplement in quail diet: the biochemical changes in blood and eggs.....	68
<b>Misyura E.V.</b> Various body mass in the urban population visiting polyclinics.....	75
<b>Zhuravlyova A.K., Ogneva E.V., Zhuravlyova L.V.</b> Approach to diagnosis of liver fibrosis: serum markers. Review.....	81

UDC 616.379 – 008.64 – 078: 57.08' 175.8

*Zhuravlyova L.V.,  
Shekhovtsova Y.A.***APELIN-ADDITIONAL MARKER  
OF INSULIN RESISTANCE**

**Zhuravlyova Larisa Vladimirovna**, *Doctor of Medicine, Professor*  
Head of Department of Internal Medicine N3, Kharkov National Medical University  
4 Lenina Ave., Kharkov, 61022, Ukraine, *E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*  
**Shekhovtsova Yulia Alexandrovna**, *Postgraduate Student*  
Department of Internal Medicine N3, Kharkov National Medical University,  
4 Lenina Ave., Kharkov, 61022, Ukraine, *E-mail: vnmed3@gmail.com*

**АБСТРАКТ**

The purpose of the present study was to determine the correlations between the state of carbohydrate metabolism and concentrations of apelin in blood of patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes. Materials and methods: a total of 32 patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes (13 men, mean age  $56,77 \pm 1,79$  years) were examined. The control group included 20 healthy individuals. Results: the significant elevation of adipocytokine apelin level was found. The significant correlations between body mass index, apelin and the parameters of carbohydrate metabolism were defined. Conclusions: the increased levels of apelin and connection between this adipocytokine and anthropometric parameters, as well as the indices of carbohydrate metabolism suggest that the elevated body weight contributes to activation and strengthening of impact mechanisms of adipose tissue hormones on metabolic status.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, apelin, body mass index, increased body weight.

*Журавлева Л.В.,  
Шеховцова Ю.А.***АПЕЛИН -  
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАРКЕР  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**Журавлева Лариса Владимировна**, *доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины N3 Харьковского национального медицинского Университета* 61022, Харьков, пр.Ленина 4, ХНМУ, кафедра внутренней медицины N3, *E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*  
**Шеховцова Юлия Александровна**, *аспирант кафедры внутренней медицины N3 Харьковского национального медицинского университета* 61022, Харьков, пр.Ленина 4, ХНМУ, кафедра внутренней медицины N3, *E-mail: vnmed3@gmail.com*

**АННОТАЦИЯ**

**Цель исследования** – изучение взаимосвязей между показателями углеводного обмена, концентрациями апелина в плазме крови у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом.

**Материалы и методы.** Было обследовано 32 больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом (13 мужчин, средний возраст  $56,77 \pm 1,79$  лет). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Выявлены значимые повышения содержания этого адипоцитокина и наличие значимых корреляционных связей между индексом массы тела, апелином и показателями углеводного обмена.

**Выводы.** Повышенные уровни апелина в крови, а также связь этого адипоци-токина с антропометрическими показателями и показателями углеводного обмена дает возможность предположить, что при повышенной массе тела активируются и углубляются механизмы влияния гормонов жировой ткани на метаболический статус при сахарном диабете типа 2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, апелин, ИМТ, повышенная масса тела.

Obesity and metabolic syndrome (MS) are considered as a global epidemic of noninfectious genesis [2]. MS occurs in 17.9% of men up to 40 years old and in 43.7% of men between 40 and 55 years in Ukraine and Europe. The incidence of MS is much lower in women and occurs in 7.1% up to 40 years and in 19.9% aged from 40 to 55 years [1].

MS is a cluster of disorders such as insulin resistance (IR), dyslipidemia, visceral (abdominal) obesity, hyperinsulinemia, arterial hypertension, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus (T2DM), nonalcoholic fatty liver disease and other.

It is known, that adipose tissue is an endocrine organ that consists of certain cells – adipocytes that produce the hormone-like substances – adipocytokines. The main physiological role of adipocytokines is the storage of triacylglycerols during the periods of excess calorie intake and mobilization of this reserve in those periods when expenses exceed the supply. The regulation of these processes in adipose tissue is under the direct influence of hormones, cytokines and other factors that are involved in the metabolism of energy [3].

According to current data, a lot of the signal substances are synthesized in the white adipose tissue, including leptin, TNF- $\alpha$  [7], interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 [7] and the corresponding soluble receptors. The number of newly discovered substances, which are secreted by adipocytes, is constantly increasing and includes angiotensinogen, angiotensin II, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), adiponectin, apelin.

It should be noted that inflammatory changes depend on location of the adipose tissue. The concentration of some adipocytokines and the activity of some enzymes in visceral fat is higher than in the subcutaneous adipose tissue. The production of PAI-1, angiotensinogen, IL-6 dominates in visceral fat (compared to subcutaneous adipose tissue). Besides, the higher ratio of androgens/estrogens and a greater activity of 17-hydroxysteroiddehydrogenase is more common for visceral fat. The production of adiponectin and leptin, the higher activity of aromatase prevails in the subcutaneous adipose tissue compared to visceral fat.

The increase of volume of visceral adipose tissue leads to the systemic release of resistin

and proatherogenic interleukin. The increased levels of circulating cytokines are associated with the development of IR in muscle tissue. The study which investigated the distribution of adipose tissue (according to magnetic resonance imaging) and functions of microvasculature (by videomicroscope) found that inflammatory condition of the body is associated with visceral obesity and depletions of the microvasculature [4].

Thus, white adipose tissue is in the center of the system of autocrine, paracrine and endocrine signaling substances. There are several evidences that deregulation of the synthesis and secretion of adipocytokines impacts the development of metabolic diseases such as MS, T2DM. Thus, adipocytokines can serve as a link through which obesity and IR become risk factors for T2DM.

The pathological relationship between obesity and T2DM is confirmed by many studies. The 9-fold increased risk of T2DM in men with a body mass index over 30 kg / m<sup>2</sup> demonstrates this relationship particularly evidently [4]. Approximately 80% of patients with T2DM have abdominal obesity [4]. The particular importance in the development of these pathologies is given to the metabolic disorders.

Along with the known pathogenetic aspects of T2DM, there are several factors that have been insufficiently studied, among them – the effects of hormones of adipose tissue (adipocytokines).

Apelin is an adipocytokine, known for its ability to influence the metabolism. Several studies have shown that apelin is secreted by adipose tissue cells of mice and humans [3]. It has been proven that high levels of apelin in plasma and its increased expression by adipose tissue have been determined in laboratory animals with obesity, hyperinsulinemia and hyperglycemia, as well as in persons with obesity and hyperinsulinemia and / or with T2DM.

Therefore, the promising area of research is to investigate the role of adipocytokines in the pathogenesis of obesity and T2DM. Timely detection of these disorders contributes to improving the results of diagnosis of this disease, especially in the presence of increased body weight.

**The purpose** of the present study was to determine the correlations between the state of carbohydrate metabolism and concentrations

of apelin in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus with different phenotypes.

**Materials and methods.** A total of 32 patients with T2DM with different phenotypes (13 men, mean age  $56,77 \pm 1,79$  years) were examined in the Department of Endocrinology at Kharkov Regional Hospital. The control group included 20 healthy individuals.

The following parameters were determined in the examined patients: body weight, height with subsequent calculation of body mass index (BMI) using the formula:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$$

For the purpose of our research all patients were tested for serum glucose by glucose-oxidase Somogyi-Nelson assay with a standard method; the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was determined by kinetic method using «DAC-Spectro Med»; the level of immunoreactive insulin (IRI) – ELISA method using «DRG» set of reagents. The evaluation of IR was performed according to homeostasis model assessment (HOMA) using the formula:  $\text{HOMA-IR} = \text{IRI, mcU/ml} * \text{serum glucose, mmol/L} / 22,5$ . The

content of apelin (C-Terminus peptide) was determined by immune-enzyme assay using «Raybiotech» set of reagents.

The examined patients were divided into 2 groups that differed by the level of BMI: 1<sup>st</sup> group – patients with T2DM with normal body weight (n=15), 2<sup>nd</sup> group – patients with T2DM with increased body weight (n=17).

The correlation analysis was performed between all studied parameters according to their distribution law using Statistica 6.0 licensed program.

During this clinical study we followed the safety precautions for the patients' health, protection of their rights, human dignity and ethical standards in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the European Convention on Human Rights and Biomedicine, and applicable laws of Ukraine.

**Results.** While comparing the received data, we found significant differences between selected groups not only in comparison with the control group, but also between the patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups. The details are shown in the table.

Table

**Mean values of indices in the studied groups**

Investigated indices	Control group (n=20)	Group 1 (n=15)	Group 2 (n=17)
Age, years	42.55±0.73	55.07±2.89	57.5±2.3
Duration of T2DM, years	-	12.13±1.54	10.1±2
Gender (male/female)	10/10	7/8	6/11
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.75±0.2	23.18±0.4*	29.9±0.7*/**
Serum glucose, mmol/l	4.98±0.06	8.68±0.53*	8.91±0.34*
HbA1c, %	5.83±0.07	7.24±0.16*	7.3±0.23*
IRI, mcU/ml	3.7±0.29	9.21±0.47*	13.3±0.75*/**
HOMA-IR	0.82±0.06	3.67±0.33*	5.39±0.45*/**
Apelin, pg/ml	171±8.2	262.8±8.3*	296.7±9.2*/**

Note: \*-significantly (p<0.05) differs from control group; \*\* – significantly (p<0.05) differs from 1<sup>st</sup> group

The revealed disorders of carbohydrate metabolism demonstrated that the most difficult achievement of compensation of carbohydrate metabolism was observed in the 2<sup>nd</sup> group of patients (T2DM and overweight), despite an increase of carbohydrate derangements in all study groups of patients. The levels of apelin significantly increased in patients with T2DM and were higher in patients with increased body weight, which indicated the probable participation of this adipocytokine in the pathogenesis of T2DM and its progression in the presence of increased body weight.

The presence of statistically higher levels of apelin in patients with IR and T2DM confirms the connection of this adipocytokine with the insulin signaling pathway. In other words, insulin is able to control the secretion of apelin and to affect the metabolism due to indirect effects.

The largest increase of apelin was observed in patients with T2DM and overweight, which indicated a reliable involvement of this adipocytokine in the pathogenesis and progression of T2DM in the presence of increased body weight.

The close correlations between indices of carbohydrate metabolism (Fig. 1, Fig. 2) were found in patients with T2DM with different phenotype, and were particularly pronounced between all indices of carbohydrate metabolism in 2<sup>nd</sup> group with T2DM and overweight. As we can see, increased body weight is an additional risk factor for development of disorders of carbohydrate metabolism, which affects the course and progression of pathological changes in T2DM.

The positive correlations between adipocytokine apelin and indices of carbohydrate metabolism were found in both groups of T2DM.

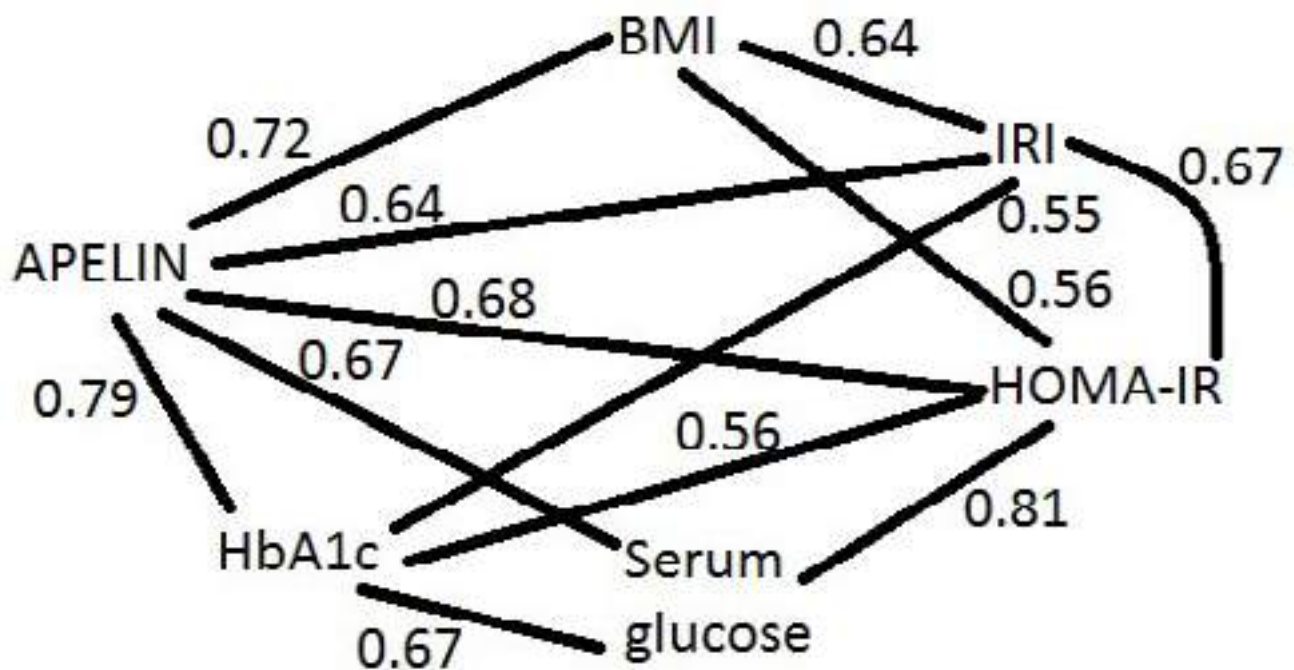


Figure 1. Correlations between BMI, apelin and indices of carbohydrate metabolism in 1<sup>st</sup> group.

These relations were somewhat weaker or absent in the group of patients with T2DM with normal body weight. The increasing trend

of these interactions was found in the group of patients with T2DM and overweight.

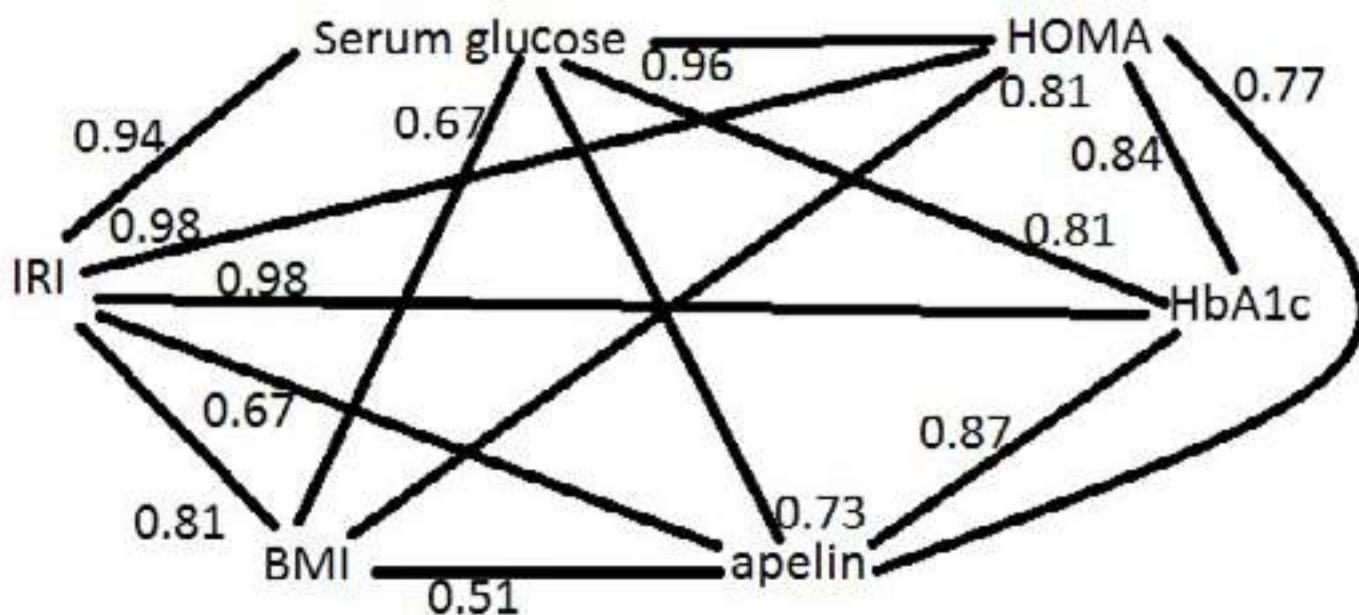


Figure 2. Correlations between BMI, apelin and indices of carbohydrate metabolism in 2<sup>nd</sup> group

According to some authors, insulin is directly involved in the mechanisms of the regulation of apelin synthesis [4], namely controlling gene expression in adipocytes, which are responsible for the synthesis of apelin, as evidenced by the presence of significant positive correlation between levels of apelin and IRI in our research, with higher interdependence in patients with overweight. The given above data allow to consider apelin as auxiliary diagnostic marker of IR.

The results of the study revealed an increased level of apelin in the serum of all patients with T2DM with different phenotypes, which is associated with slower metabolism that negatively impacts the body as a whole, promotes the development and deepening of late complications. It also is a factor of poor compensation of carbohydrate metabolism, resulting in worsening and progression of T2DM.

### Conclusions

1. The moderately increased levels of indices of carbohydrate metabolism and apelin were

found in patients with T2DM and normal body weight.

2. The significantly increased levels of apelin were found in patients with T2DM and overweight, while the levels of carbohydrate metabolism indices increased moderately. Probably, hyperapelinemia is an additional indicator of progression of metabolic changes and aggravation of IR in patients with T2DM with BMI over 25.0 kg/m<sup>2</sup>.

3. The significant correlations between BMI, carbohydrate metabolism and apelin in both groups may indicate the interpotentiating role of these factors in the progression of T2DM, which deepens in patients with increased body weight.

### Prospects for future research

The continuation of studies in this area should be aimed at establishing the other equally important factors of occurrence and progression of T2DM. It is necessary to continue the further research in this area, in particular when phenotype changes are present.



### REFERENCES:

1. Ivashkin V.T. Clinical Variants of Metabolic Syndrome // *Izd-vo «Med. inform. Agenstvo»*. 2011. 220 p.
2. Fadeenko G.D. Pancreatic Steatosis within the Metabolic Syndrome: an equation with many unknown // *Vestnik kluba Pankreatologov*. 2010. №1. Pp. 21-25.
3. Cantley J. The Control of Insulin Secretion by Adipokines: Current Evidence for Adipocyte-beta Cell Endocrine Signalling in Metabolic Homeostasis / J. Cantley // *Mamm Genome*. 2014. Vol. 25(9-10). Pp. 442-45.
4. Habchi M. Circulating Apelin is Increased in Patients with Type 1 or Type 2 Diabetes and is Associated with Better Glycaemic Control / M. Habchi, L. Duvillard, V. Cottet [et all] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2014. Vol. 81(5). Pp. 696-701.
5. Xu Shiming Apelin and Insulin Resistance: Another Arrow for the Quiver? / Shiming Xu, Philip S. Tsao, Patrick Yue // *J. Diabetes*. 2011. Vol.3 (3). Pp. 225-231.
6. Yue P. Apelin is Necessary for the Maintenance of Insulin Sensitivity / P. Yue, H. Jin, M. Aillaud-Manzanera et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. 298. Pp. 59-67
7. Zhou W. Transmembrane Tumor Necrosis Factor-alpha Sensitizes Adipocytes to Insulin / Zhou W., Yang P., Liu L. [et all] // *Mol. Cell Endocrinol.* 2015. Vol. 406. Pp. 78-86.
8. Zhu S. Apelin Stimulates Glucose Uptake through the PI3K/Akt Pathway and Improves Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes / S. Zhu, F. Sun, W. Li et al. // *Mol. Cell Biochem.* 2011. 353(1-2). Pp. 305-313.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома // М.: Изд-во «Мед. информ. Агенство».-2011.-220с.
2. Фадеенко Г.Д. Стеатоз поджелудочной железы в рамках метаболического синдрома: уравнение со многими неизвестным // *Вестник клуба Панкреатологов*.-2010.-№1.-С.21-25.
3. Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis / J. Cantley // *Mamm Genome*.- 2014.- Vol. 25(9-10).- P. 442-45.
4. Habchi M. Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control / M. Habchi, L. Duvillard, V. Cottet [et all] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.- 2014.- Vol. 81(5).- P. 696-701.
5. Xu Shiming Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? / Shiming Xu, Philip S. Tsao, Patrick Yue // *J. Diabetes*.-2011.- Vol.3 (3).- P. 225-231.
6. Yue P. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity / P. Yue, H. Jin, M. Aillaud-Manzanera et al. // *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* - 2009. - 298. - P. 59-67.
7. Zhou W. Transmembrane tumor necrosis factor-alpha sensitizes adipocytes to insulin / Zhou W., Yang P., Liu L. [et all] // *Mol. Cell Endocrinol.*- 2015.- Vol. 406. - P. 78-86.
8. Zhu S. Apelin stimulates glucose uptake through the PI3K/Akt pathway and improves insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / S. Zhu, F. Sun, W. Li et al. // *Mol. Cell Biochem.* - 2011. - 353(1-2). - P. 305-313.

UDC 616.37-007.41:616.342:572.7

*Dolzhikov A.A.,  
Tverskoi A.V.***MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF THE PANCREATIC HETEROTOPIA  
IN THE MAJOR DUODENAL PAPILLA****Dolzhikov Alexander Anatolievich**, *Doctor of Medicine, Professor*Department of Histology, Medical Institute, Belgorod State National Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia**Tverskoi Aleksei Vladimirovich**, *PhD in Medicine, Associate Professor*Department of Human Anatomy, Medical Institute, Belgorod State National Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia**А**БСТРАКТ

The anatomical, morphometrical, histological and immunohistochemical studies of the major duodenal papilla were performed on the materials of 327 autopsy cases. The pancreatic heterotopia was revealed in 14,7% cases. This abnormality was associated with an existence of gallstone disease. More often the heterotopic pancreatic tissue was detected in the medial wall of the major duodenal papilla and its septum. Exocrine, complete and ductular histological variants of pancreatic heterotopia were revealed. The latter existed either as a morphological basis of papillary adenomas with cellular hyperplasia possessing smooth muscle immunophenotype, or as the result of atrophy and sclerosis of the exocrine heterotopic structures.

**Key words:** heterotopic pancreatic tissue; major duodenal papilla; papilla of Vater; morphology.

*Должиков А.А.,  
Тверской А.В.***МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ГЕТЕРОТОПИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ В БОЛЬШОЙ СОСОЧЕК  
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ****Должиков Александр Анатольевич**,*зав.кафедрой гистологии, доктор медицинских наук, профессор*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: [info@bsu.edu.ru](mailto:info@bsu.edu.ru)**Тверской Алексей Владимирович**,*зав.кафедрой анатомии человека, кандидат медицинских наук, доцент*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия, E-mail: [info@bsu.edu.ru](mailto:info@bsu.edu.ru)**А**ННОТАЦИЯ

На материале 327 аутопсий выполнено комплексное анатомо-гистологическое, иммуногистохимическое и морфометрическое исследование большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Гетеротопия поджелудочной железы обнаружена в 14,7% наблюдений. Данная аномалия сосочка связана с наличием желчно-каменной болезни. Наиболее частой локализацией гетеротопии являются медиальная стенка сосочка и межпротоковая перегородка. При микроскопическом исследовании выявлены экзокринный, полный и протоковый варианты гетеротопии. Протоковый вариант являлся составной частью аденомиоза или являлся следствием атрофии и склероза эктопических структур при экзокринном варианте. Иммуногистохимически выявлена гиперплазия клеток с гладкомышечным иммунофенотипом в гетеротопической поджелудочной железе.

**Ключевые слова:** гетеротопия поджелудочной железы; большой сосочек двенадцатиперстной кишки; Фатеров сосок; морфология.

## INTRODUCTION

The major duodenal papilla is one of the principal objects of different surgical invasions with the lesions of the bile ducts, gallbladder, and pancreas. Apart from primary pathology of parapapillary areas, the main complications after surgical procedures and operations still remain the main problem. Sometimes they are even more dangerous than the lesions themselves.

The overall account of structural features of the major duodenal papilla is one of the ways of preventing postmanipulating complications. The most difficult factor taken into account is heterotopic pancreatic tissue (aberrant pancreas, heterotopic pancreas, ectopic pancreas, pancreatic heterotopias) in the papilla of Vater. Heterotopic or ectopic tissue is a congenital anomaly defined as the presence of the tissue outside its normal location. This tissue is usually discovered incidentally and may be asymptomatic or may present with non-specific gastrointestinal symptoms [3, 4, 9, 14].

Heterotopic pancreatic tissue is found, according to the data of different authors, with the frequency of 10-12% in autopsy [5]. Heterotopic pancreatic tissue can be located anywhere along the gastrointestinal tract; the most common sites are the stomach (27.5%), duodenum (25.5%), colon (15.9%), esophagus, and Meckel's diverticulum [1, 2, 6, 11, 16, 17]. It can also occur in the gallbladder, biliary tract, spleen, liver, jejunum, omentum, mesentery, lung, pelvis [5, 15]. Mediastinum and cranium are very rare location of HP [13]. However, its occurrence in the retroperitoneal space is an extremely rare and inexplicable phenomenon [7].

It is necessary to go on with searching gross diagnostic signs of HP. Heterotopic pancreatic tissue can malingere acute and chronic cholecystitis, pancreatitis, gastric and duodenal ulcer. It can cause gastrointestinal bleeding and malignant tumors of gastrointestinal tract [3, 10, 12]. HP can also leads to gastric outlet obstruction or duodenal stenosis [8].

Earlier there were only single cases of possible relations between acute pancreatitis and heterotopic pancreas (HP). Today this possibility is not debated.

## MATERIALS AND METHODS

The study was performed on the materials of 327 autopsies, sex, age, clinical data, pathological and clinical diagnoses taken into consideration. All the received data were counted by MS Excel. The materials researched were taken during the period from 4-24 hours after death. Pancreas with duodenum were examined macroscopically. Then the tail and part of the pancreatic body were cut off, pancreatic and common bile ducts were found and washed with physiological solution. The prepared samples were fixed in 10% neutral formalin. After that the position and shape of papilla of Vater were identified macroscopically. Then papilla of Vater was cut into two equal parts. We determined the way of fusion of common bile duct and pancreatic duct, the size of mucous membrane folds, the presents of polypoid changes, measured the common canal length, and interductular septum width. The 10 samples were used for preparing transverse cutting. The rest samples were cut longitudinally through the center of major duodenal papilla. As a result two symmetrical parts were received for the following investigations. The 10 histological specimens were made from each one. Hematoxylin and eosin, Van Gieson, PAS-reaction were used for staining by Autostaniner XL ST5010; Leica, Germany. A-cells and B-cells of pancreas were stained by impregnation  $\text{AgNO}_3$  and «Fenaf» technique respectively. Immunohistochemical reactions were performed with Cytokeratin, Clone MNF 11 "Dako Cytomation", Mouse Anti-Human Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 "Dako Cytomation" (LSAB kit, DAB was used as chromogen).

Photoprotocoling and morphometrical measurements were performed using Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Germany). The arithmetical mean, standard deviation, standard error, median, mode, Student's t-criteria,  $\chi^2$ -criteria, F-criteria were calculated by Statistica 6.0.

The purpose of our research is to investigate the features and variants of morphogenesis of heterotopic pancreatic tissue in the major duodenal papilla.

The study was performed on the materials of 327 autopsies.

Table 1

**Distribution of cases by sex and age**

Groups of cases	Sex		Middle age	
	Male	Female	Male	Female
Without ectopy (n=279)	153	126	60,7±1,3	63,8±1,2
With ectopy (n=48)	26	22	58±3,1	63,2±2,7
In all:	179	148		
Total:	327			

Heterotopic pancreatic tissue in the papilla of Vater and periampullar region was found in 48 cases (14,7%). The macroscopical changes of the major duodenal papilla were identified in 1 case only (2,1%). It was suspected as a tumour of papilla of Vater. All other 47 cases had no macroscopical changes. All material was divided into two groups: with heterotopic pancreas (HP) and without HP. Also sex, age, diagnoses were taken into consideration. The male were 153 (54,8%) and 26 (54,2%) cases in the group with and without HP respectively. This naturally reflects the structure of mortality. The distribution of cases with and without HP was the same. In adulthood HP was found in 37,5% in the group with ectopia, and in 28,7% in the group without ectopia. In advanced age HP was identified in 45,8% in the group with ectopia, and in 47,3% in the group without ectopia. In general population the frequency of HP decreases from the first period of adulthood (18,2%) to the senile age (13,6%). The differences were not obtained in the age groups in accordance with nonparametric test ( $\chi^2 < 3,0$ ). In accordance with gastrointestinal tract diseases significant differences were found in the two groups ( $\chi^2 = 4,0403$ ;  $p < 0.05$  by F-criteria). Primarily it concerns the cholelithiasis.

During the investigation the cone-shape, cylindrical and flat forms of the major duodenal papilla were found. The significant differences were not present in both groups with different forms of the papilla of Vater.

The histological examination revealed the presence of HP position in the medial wall of the major duodenal papilla in 37,5% of cases, in the interductular septum – in 37,5% , in the lateral wall – in 16,7%, and in the parapapillary area of duodenum – in 8,3%.

The histotopographical examination revealed the presence of HP in duodenal submucosa (2 cases, 4,2%), in the inner circular layer of muscularis externa (4 cases, 8,4%), in the free edge of interductular septum (10 cases, 20,8%), in the mucosa and muscular-glandular layer of papilla of Vater (13 cases, 27,1%), in the walls of papilla of Vater and base of interductular septum (19 cases, 39,6%).

At the histopathological evaluation, the Heinrich classification system was used to classify heterotopic pancreas which consists of three anatomical variations: Type 1 (Containing acini, islets and ducts), Type 2 (Acini and ducts, no islets), Type 3 (Ducts alone) [3].

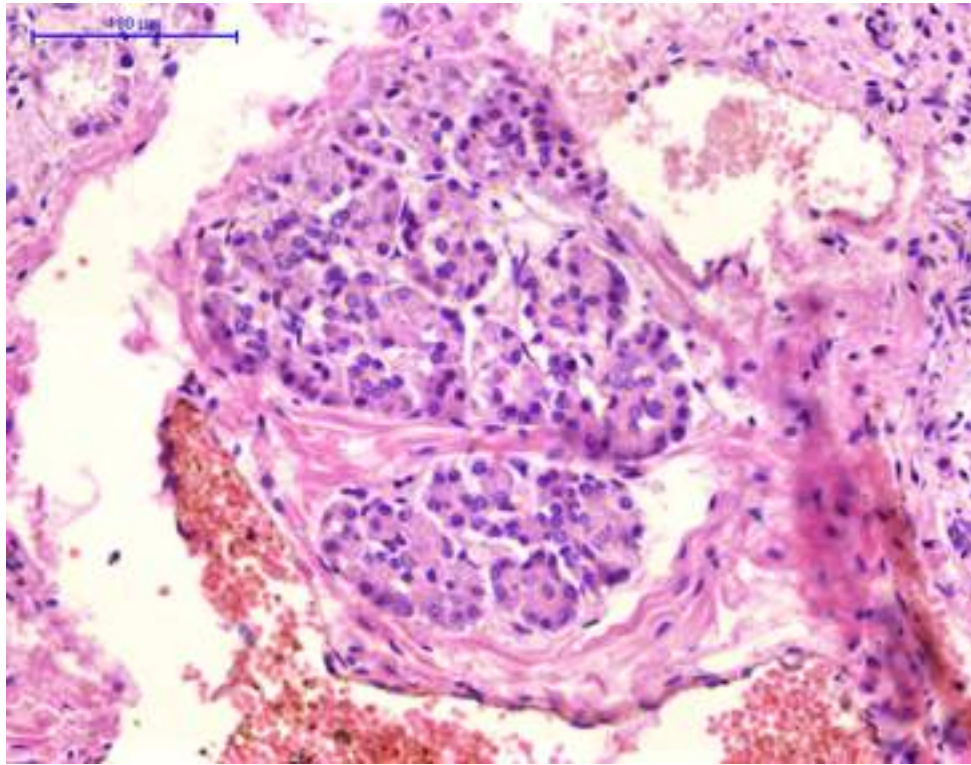
Multiple and vast areas of HP in view of lower magnificent microscope were detected in 7 (14,6%) cases. In 4 cases the pancreatic heterotopic areas were equal to one field of lower magnificent microscope vision. In most cases ectopic pancreas was presented by a small single parts of pancreatic tissue.

The study of heterotopic pancreas microstructure in the papilla of Vater, histochemical and immunohistochemical features of the components, some of morphometrical measures made it possible to identify the main histological variants of pancreatic heterotopia. It is advisable to distinguish the following histological variants: exocrine, complete, and ductal.

The exocrine variant is characterized by the presence of pancreatic acini and ducts of a different size. The number of acini and ducts can be varied. A significant prevalence of secretory structures and the absence of ducts can give a false imaging of acinar HP structures only. According to our data such variant does not exist. First, the ducts can be innumerable and presented

by intercalated ducts and intercellular canaliculi. This variant is typical for superficial HP position to the mucous of the major duodenal papilla. Second, the ducts can be isolated from acini. It is characteristic of major duodenal papilla with fibrous changes caused by age involutions or inflammation consequences. The similar structure

can be seen when ectopic acini are located in the papillary sphincter or close to large groups of its own glands. In both cases a serial of cutting is necessary. It can also be helpful to use immunohistochemical staining for identification of the mucus as its production is typical for even very small ducts of heterotopic pancreatic tissue.



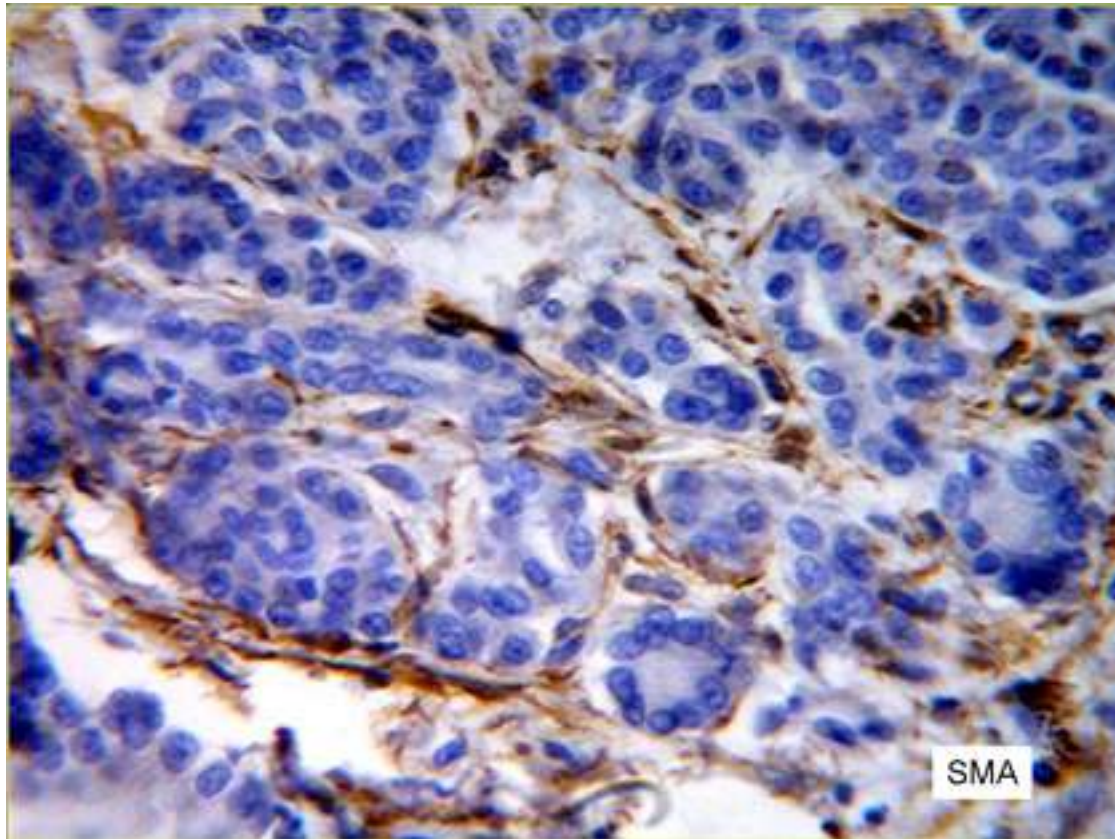
*Figure 1. Exocrine variant of heterotopic pancreas in the major duodenal papilla. Hematoxylin & eosin. ×200*

Depending on the combination of acini and ducts, the division of exocrine variant into predominantly acinar, acinar-ductal, and predominantly ductal is considered to be the most correct in our opinion.

This relative divisions of HP are based on different quantity of pancreatic acini and ducts. If we see small or bad visible ducts and a lot of acini it will be predominantly acinar variant of HP. When the quantity of acini is almost equal to ducts it will be acinar-ductal variant of HP. If we see a lot of ducts and small quantity of pancreatic acini it will be predominantly ductal variant of HP. They can be presence as independent variant or stage of heterotopic pancreatic tissue transformation during sclerotic and atrophic changes. Sclerotic and atrophic processes of pancreatic acini are characterized by often zymogen granules loss, dilatation of

acini. Possibly this ductular transformation of acini is the result of the lack of releasing alkaline fluid and proenzymes to the duodenum via the pancreatic ducts.

The immunohistochemical staining revealed the cells with positive smooth muscle reaction, but hematoxylin and eosin staining showed these elements like a fibroblasts. The spindle-shaped and concentrically oriented cells were present on routine specimens. One part of them looked like as fibroblasts, another one like myoepithelial cells. The immunohistochemical staining with smooth muscle actine was positive in cytoplasm of these cells which were found around HP and was negative in normal pancreas. We can probably suppose that tissue's reorganization of stromal cells with the acquiring new features like in myoepithelial cells or myofibroblasts occurs in HP.

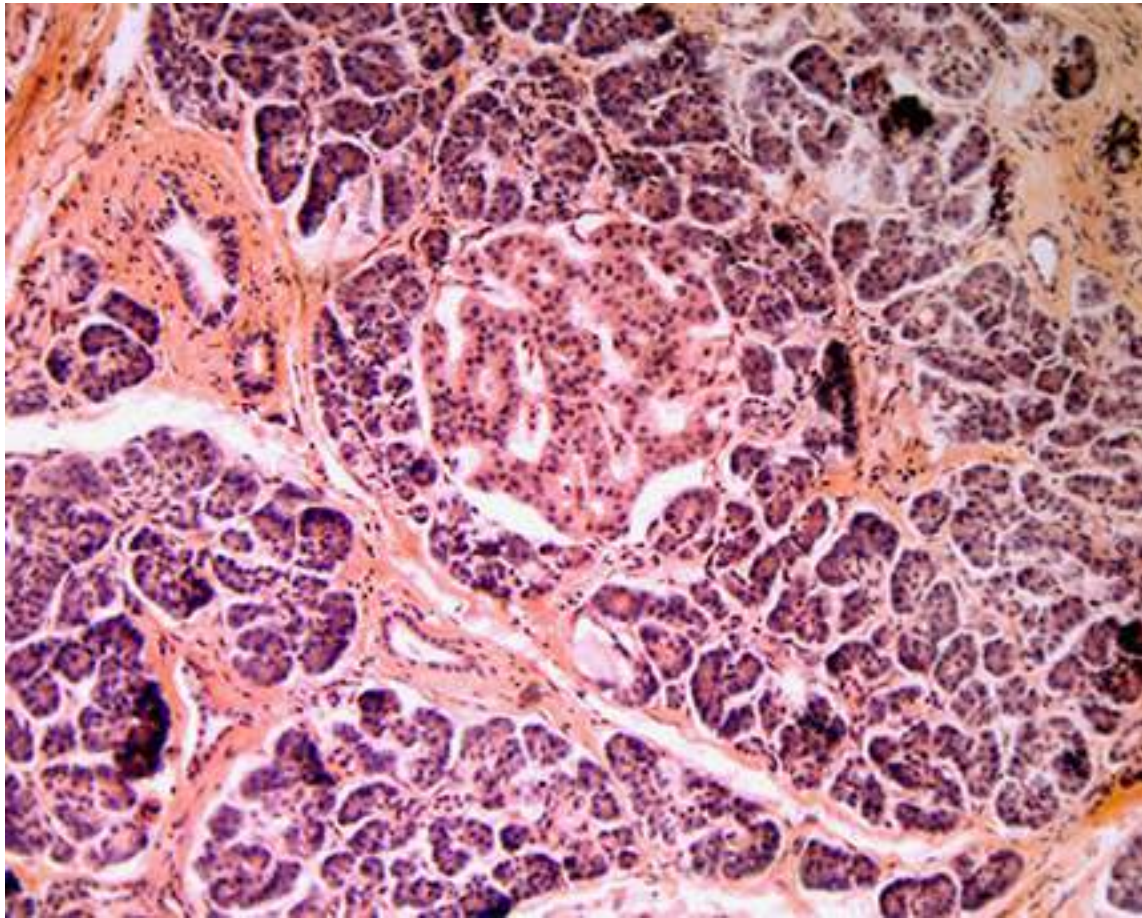


**Figure 2. The spindle-shaped cells with smooth muscle actine positive reaction (Mouse Anti-Human Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 “Dako Cytomation”, LSAB kit, DAB was used as chromogen) ×400.**

The complete variant is characterized by the presence of all structural components of the pancreas: acini, ducts, islets of Langerhans or the complex of isolated endocrine cells. Ratio of the structural components may be different. It depends on the stage of involutinal and pathological acini atrophy. The complete variant is not obvious because it is not in all cases that the typical islets of Langerhans are distinguished. More often the groups of A- or B-cells are visible after histochemical staining.

The complete variant of HP was found in 5 cases (10,4%) but only in one case the islet of Langerhans was seen on hematoxylin and eosin stained specimen. In other cases the A-cells and B-cells of HP were stained by impregnation  $\text{AgNO}_3$  and «Fenaf» technique respectively. In the case with the complete variant of HP

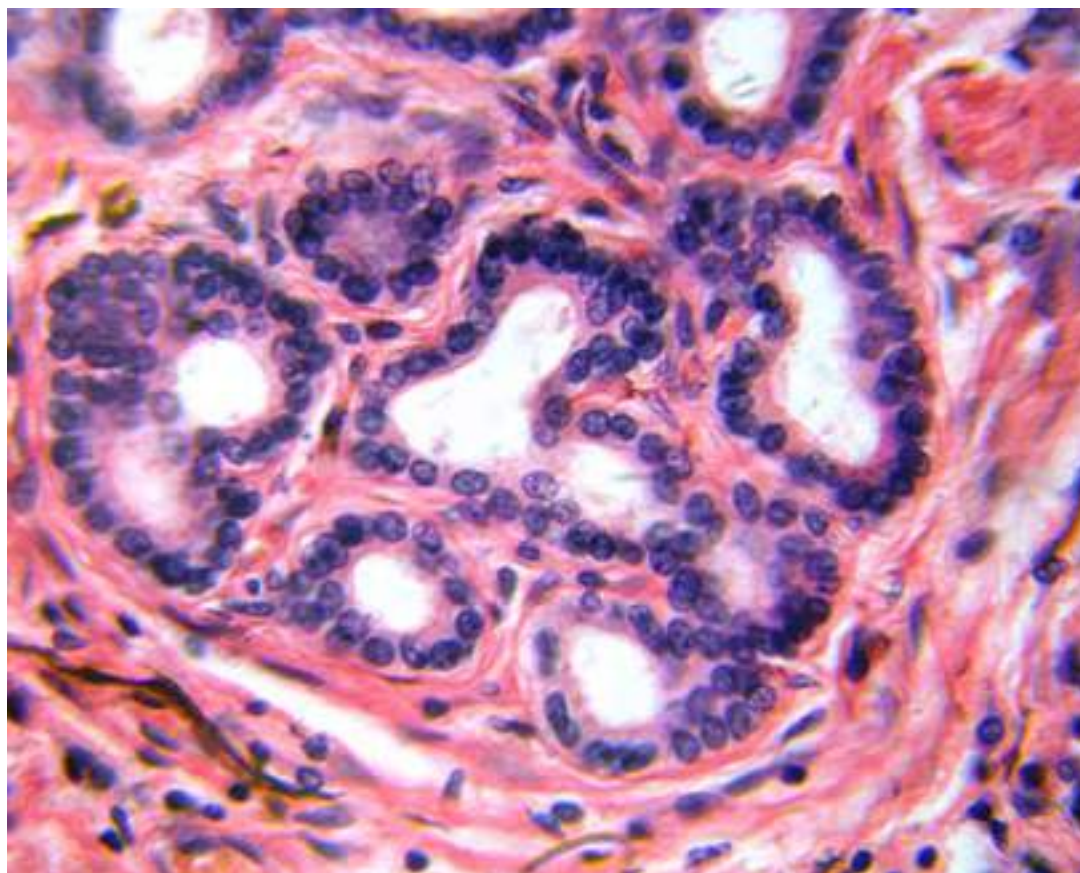
its histological structure almost entirely corresponded to the structure of the pancreas. Each acinus was composed of several pyramid-shaped pancreatic acinar cells with intercalated and interlobular ducts. The endocrine portion was composed of small, spherical clumps of cells, islet of Langerhans, which were richly endowed by capillaries. Islet of Langerhans were connected with the small ducts and acinar elements especially if the latter were dilated and overfilled with oxyphyle secretory products. The involution and acini atrophy were also detected in surrounding cells. These changes were found in the papilla of Vater without chronic alteration signs, too. They were related with local fibrosis in the HP, intercalated and interlobular ducts constriction.



**Figure 3. Complete variant of heterotopic pancreas in the major duodenal papilla. Interlobular ducts on a white arrow. Islet of Langerhans on a black arrow. Hematoxylin & eosin.  $\times 200$**

The ductal variant is characterized by the presence of small intercalated and interlobular ducts which form the lobule. Single acini or small groups of acinar cells help to identify this variant of HP. The ductular structures were characterized by the diameter of ducts from 12 to 40  $\mu\text{m}$  and dense arrangement. Simple columnar or cuboidal epithelium with alcian blue and PAS positive secretory products forms and lines these ducts. This variant of HP was found in 8 cases (16,7%). The ectopic areas were multiple, with 100-350  $\mu\text{m}$  in diameter of lobules. Loose connective tissue forms the stroma of HP and contains the spindle-shaped cells which look like fibroblasts or myoepithelial cells. The immunohistochemical

staining with smooth muscle actine revealed the positive reaction in spindle-shaped cells inside and particularly around the ductular structures of HP. On hematoxylin and eosin stained specimens they located surrounding the HP, their form was spindle with compact elongated nuclei resembling in appearance myoepithelial elements. The positive immunohistochemical reaction with smooth muscle actine unambiguously revealed the location of these elements in the structure of heterotopic pancreatic tissue. They were not numerous in surrounding tissues or were absent. We can also describe with structures as the adenomyomatous hamartoma or adenomyoma.



**Figure 4. Ductal variant of heterotopic pancreas in the major duodenal papilla which looks like adenomyoma. Hematoxylin & eosin.  $\times 320$**

All in all the exocrine HP was prevalent variant and was found in 72,9% of cases.

Thus, the heterotopic pancreatic tissue is not rare congenital lesion of the major duodenal papilla and often is diagnosed on its serial histological sections. The correlation between HP and cholelithiasis was determine. Most common histotopographical location of HP was the inter-

ductular septum or medial wall of the major duodenal papilla near the pancreatic duct. It is advisable to distinguish the exocrine variant with different ratio of the acini and ducts, complete variant with all typical components for pancreas, and the ductal histological variant as a self-dependent subtype and a sequent of acinar structures atrophy.



## REFERENCES:

- Heterotopic pancreas involving stomach and duodenum / Agale S.V., Agale V.G., Zode R.R., Grover S., Joshi S. // J Assoc Physicians India. 2009, 57: 653-7. [PMID 20214004].
- Double heterotopic pancreas and Meckel's diverticulum in a child: do they have a common origin? / Baysoy G., Balamtekin N., Uslu N., Karavelioglu A., Talim B. // The Turkish Journal of Pediatrics. 2010, 52: 336-338.
- De Castro Barbosa J.J. Pancreatic heterotopia; review of the literature and report of 41 authenticated surgical cases, of which 25 were clinically significant // Surg Gynecol Obstet. 1946; 82: 527-542.
- Dolan R.V. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases // Arch Surg. 1974, 109: 762-765.
- Heterotopic pancreas of the jejunum: associations between CT and pathology features / Dong Wook Kim, Jin Hee Kim, Seong Ho Park, Jong Seok Lee, Seung-Mo Hong, Misung Kim, Hyun Kwon Ha // Abdom Imaging. 2015, 40: 38-45. DOI: 10.1007/s00261-014-0177-y.
- Heterotopic Pancreas in the Stomach: A Case Report and a Brief Review of the Literature / Gokhale U.A., Nanda A., Pillai R., Al-Layla D. // J Pancreas (Online). 2010, May 5; 11(3): 255-257.
- Heterotopic gastrointestinal mucosa and pancreatic tissue in a retroperitoneal tumor / Hashimoto N., Hakamada K., Narumi S., Tot-suka E., Aoki K., Kamata Y., Sasaki M. // J Hepatobiliary Pancreat Surg (2006) 13:351-354. DOI 10.1007/s00534-005-1089-6.
- Gastric Outlet Obstruction Caused by a Heterotopic Pancreas in a Pregnant Woman: Report of a Case / Ikematsu Y., Nishiwaki Y., Kida H., Iwaoka Y., Nagashima S., Ozawa T., Hasegawa S., Okawada T., Waki S. // Surg Today. 2003, 33: 952-955. DOI 10.1007/s00595-003-2614-3.
- Khasab M.A. Ligation assisted endoscopic mucosal resection of gastric heterotopic pancreas // World J Gastroenterol 2009; 15:2805-8. [PMID 19522034].
- Adenocarcinoma Arising From Heterotopic Pancreas in the Duodenum / Kinoshita H., Yamaguchi S., Shimizu A., Sakata Y., Arii K., Mori K., Nasu T. // Int Surg. 2012, 97: 351-355.
- Premalignant lesion of heterotopic pancreas combined with gastritis cystica profunda in gastric fundus / Lee M.S., Cho B.S., Park J.S., Koo H.C., Han H.Y., Kang D.W. // J Gastrointestin Liver Dis, September. 2013, Vol. 22 No 3: 337-340.
- Ectopic Pancreas of the Gastric Antrum Contiguous to a Gastrointestinal Stromal Tumor Manifesting as Upper Gastrointestinal Bleeding: Report of a Case / Teke Z., Kabay B., Kelten C., Yilmaz M., Duzcan E. // Surg Today. 2007, 37:74-77. DOI 10.1007/s00595-006-3340-4.
- Nonfunctioning endocrine tumor arising from intracranial ectopic pancreas associated with congenital brain malformation / Tsugu H., Oshiro S., Kawaguchi H., Fukushima T., Nabeshima K., Matsumoto S., Nomura Y., Yasumoto S., Takano K., Utsunomiya H. // Childs Nerv Syst. 2007, 23: 1337-1340. DOI 10.1007/s00381-007-0391-9.
- Acute inflammation occurring in gastric aberrant pancreas followed up by endoscopic ultrasonography / Watanabe K., Irisawa A., Hikichi T, Takagi T, Shibukawa G, Sato M, Obara K, Ohira H. // World J Gastrointest Endosc., 2012 Jul 16; 4 (7): 331-4. DOI: 10.4253/wjge.v4.i7.331.
- Pancreatic and gastric heterotopy in the gastrointestinal tract / Właź J., Mądro A., Kaźmierak W., Celiński K, Słomka M. // Postepy Hig Med Dosw (Online). 2014, Sep 3; 68: 1069-75.
- Yenon K. Aberrant pancreas with a double intestinal location // Ann Chir. 2005, Jul-Aug; 130 (6-7): 414-6. Epub 2005 Apr 14.
- Heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract / Yuan Z., Chen J., Zheng Q., Huang X.Y., Yang Z., Tang J. // World J Gastroenterol. 2009, 15: 3701-3. [PMID 19653355].

UDC 615.014.2:340.6:343.294

*Vasina J.V.,  
Shapovalov V.V.,  
Shapovalova V.A.,  
Kovalyova K.I.*

**THE PRINCIPLES OF THE  
PHARMACEUTICAL LAW IN SOLVING  
PROBLEMS OF SUPPLYING  
PATIENTS WITH MENTAL HEALTH  
PROBLEMS WITH EXTEMPORAL  
MEDICINES**

**Vasina Julia Vladimirovna**

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor*

Department of the Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

5 Svobody Sq., Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine

*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Shapovalov Valery Vladimirovich**

*Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor*

Head of Department of Pharmacy, Department of Health

Kharkiv Regional State Administration

5 Svobody Sq., Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine

*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Shapovalova Victoria Alexeevna**

*Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor*

Head of Department of the Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

5 Svobody Sq., Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine

*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Kovalyova Karina Igorevna**

*Applicant of Department of the Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy*

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

5 Svobody Sq., Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine

*E-mail: krisa83@bk.ru*

## АБСТРАКТ

The authors conducted review of the scientific literature on the prevalence of mental disorders in the world and in Kharkiv region. There were studied some examples of forensic pharmacy practice regarding improper distribution of medicines, including extemporaneous formulations, to patients suffering from mental health disorders. Based on the research, the authors discuss the problems of providing the eligible for aid patients suffering from mental disorders with extemporaneous medicines, and suggest making appropriate amendments to the normative documents. The authors draw a conclusion that the pharmaceutical law principles contribute to solving the problem of providing patients with mental health disorders with extemporaneous medicines by using the extemporaneous preparations made in pharmacies.

**Key words:** pharmaceutical law; mental disorders; patients; extemporal medicines.

УДК 615.014.2:340.6:343.294

*Васина Ю.В.,  
Шаповалов В.В.,  
Шаповалова В.А.,  
Ковалёва К.И.*

**ПРИНЦИПЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ПРАВА В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫМИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ  
БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ  
РАССТРОЙСТВАМИ ЗДОРОВЬЯ**

**Васина Юлия Владимировна,**

*доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации  
Харьковской медицинской академии последипломного образования,  
кандидат фармацевтических наук, доцент  
Харьковская академия последипломного образования,  
пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, ком. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
E-mail: krisa83@bk.ru*

**Шаповалов Валерий Владимирович,**

*начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной  
государственной администрации, доктор фармацевтических наук, профессор  
Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, пл. Свободы,  
5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, ком. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
E-mail: krisa83@bk.ru*

**Шаповалова Виктория Алексеевна,**

*заведующая кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической  
фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор  
фармацевтических наук, профессор  
Харьковская академия последипломного образования,  
пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, ком. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
E-mail: krisa83@bk.ru*

**Ковалева Карина Игоревна,**

*соискатель кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической  
фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования  
Харьковская академия последипломного образования,  
пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, ком. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
E-mail: krisa83@bk.ru*

## Аннотация

**А**вторами статьи проведен обзор научной литературы относительно распространенности психических расстройств в странах мира и в Харьковском регионе. Изучены примеры из судебно-фармацевтической практики относительно ненадлежащего обеспечения лекарственными средствами, в частности экстремпоральной рецептурой, больных с психическими расстройствами здоровья. На основе проведенного исследования проработаны проблемные вопросы обеспечения больных с психическими расстройствами, которые являются льготным контингентом, экстремпоральными лекарственными средствами, для чего предложено внесение соответствующих изменений в нормативные документы. Установлено, что именно принципы фармацевтического права способствуют решению проблемы обеспечения экстремпоральными лекарственными средствами больных с психическими расстройствами здоровья путем применения врачами экстремпоральных лекарственных средств, изготовленных в условиях аптеки.

**Ключевые слова:** фармацевтическое право; психические расстройства; больные; экстремпоральные лекарственные средства.

**INTRODUCTION.** Due to the high informational, psychological and emotional load on society there is an increased incidence of mental illness that require improvement of the efficiency of healthcare and improved legal relationships in the “doctor – patient – pharmacist” system [4, 8, 9, 14, 18, 20].

There are also the growth and scaling up of the industrial accidents in the world, including Japan, Ukraine, the European Union (EU), natural and everyday disasters that have serious medical and social, medical, pharmaceutical, criminal and penal consequences [2, 5, 11].

Aiming at the prevention of major accidents involving dangerous substances and in order to limit their social and environmental impacts that cause mental health problems over the population, the EU adopted Directive 96/82/EU, which requires technicians to apply it to objects where the number of dangerous substances exceed certain thresholds [6]. In addition, the integration of Ukraine into the EU requires harmonization of national legislation and legal acts to EU directives that establish standards of medical and pharmaceutical provision for the population [21, 22, 26].

**Materials and methods of the research.** The materials of the study included the EU Directives, legislation and regulations of Ukraine; the complaints received on the telephone hotline of the Department of Healthcare of Kharkiv Regional State Administration; the examples from the forensic and pharmaceutical practice; the sources of scientific literature; the Internet sites; the processed extemporeal medicines stocks issued by doctors in public healthcare facilities. To achieve this goal, there were used generally accepted methods including legal, documentary analysis, forensic and pharmaceutical monitoring, graphical and tabular methods of analysis.

**Results of the research.** According to the official WHO statistics, mental illness affects about 450 million people, the most workable of the population, of which 10% are elderly people [17]. According to the research conducted by the government enterprise “The Institute of Neurology, Psychiatry and Addiction” led by academic Voloshin P.V., every third person in the world suffers from various mental health disorders according to ICD-10, whose share in the economically and industrially developed EU countries is 82.8% in Eastern European countries (including

Ukraine) – 88.4%, in the Russian Federation – 86.7%, in developing countries – 65.3%.

The prevalence of mental disorders in the EU is 15.0% of the total population; United States – 38%; Australia – 14.8% [15, 16]. According to forecast by the WHO, in 2020 in European countries mental health disorders will double [12, 13].

WHO data show that at the beginning of 2013:

- 450 million of the citizens around the world suffer from varying degrees of mental illness;

- At least one person suffers from mental disorder from each 4<sup>th</sup> family in the world;

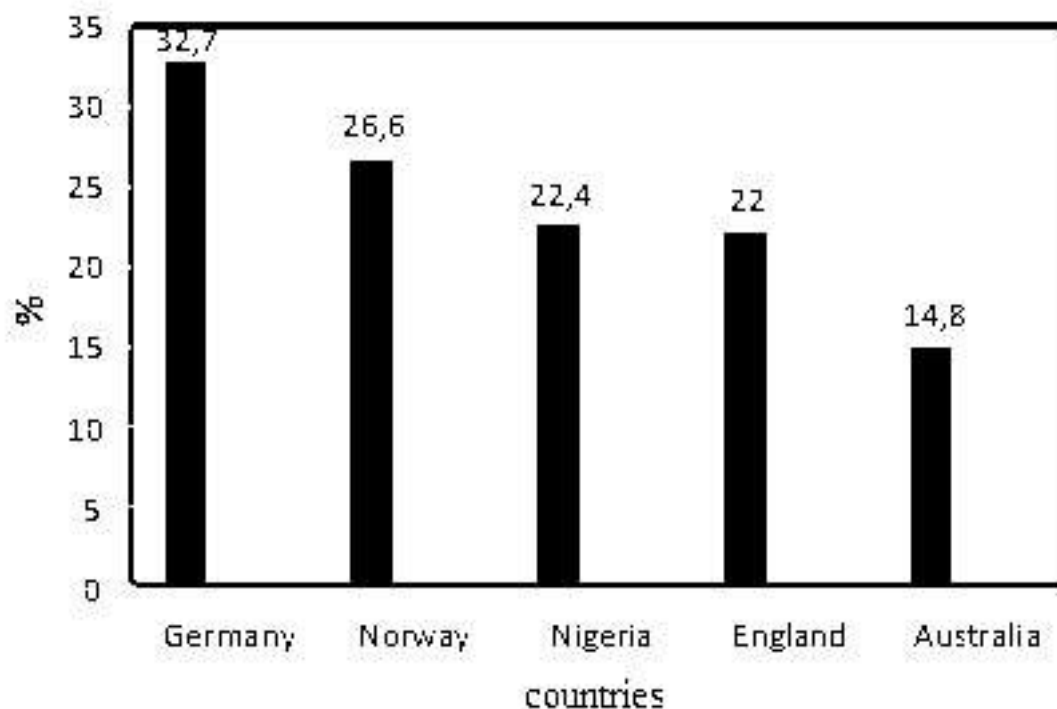
- People that suffer from mental illness end their lives by suicides in 15-20%;

- 1% of the population suffers from schizophrenia;

- Mental disorders are found in 5% of children in developing countries and in 0.5% of children in developed countries;

- In Europe, each family with four teens has mental illness or abnormalities in mental health.

The review of the scientific literature revealed that mental disorders – disorders of mental activity were established in accordance with the current in Ukraine ICD-10, injuries and causes of death. Mental health problems are common to all countries because more than 25% of the world’s population at some point in their lives suffer from one or more mental disorder. In 1998, the WHO initiated the “Mental health in the world 2000”, which was proposed in 28 countries of the world with epidemiological studies of mental health [17, 27, 28]. Other countries are those where similar research was never carried out, including Ukraine. Describing the social consequences of mental disorders, we need to note a reduced life expectancy of people with mental disorders (when compared with those who do not have them), social exclusion and suicidal behavior that accompany this pathology, a significant deterioration in the quality of life of patients and their relatives. According to the WHO, mental disorders are the third of disabling conditions that lead to reduced life expectancy by an average of 10 years [20]. Effective cooperation in the primary care levels is an essential condition for effective implementation of the measures of psychosocial rehabilitation as an ultimate goal of re-socialization of patients’ recovery or formation of social autonomy, independent functioning in society, expansion of social networks [1, 7].



*Fig. 1. The incidence of mental disorders in the world*

*Рис. 1. Распространенность психических расстройств в мире*

As shown in Fig. 1, the prevalence of mental health problems is from 14.8% to 32.7% in gross morbidity in the world. Studies show that Ukraine is one of the European countries where there were serious problems in the prevention of the causes and conditions that lead to the development of mental disorders – almost 2 million of Ukrainians annually become psychiatric patients [15, 16]. It was found that in Ukraine, the prevalence of mental disorders is 10 times less than in Western Europe (24% of the population suffers from mental disorders). It is anticipated that by 2020, mental illness will enter the global top five disease-leaders and their share of all diseases could reach 50%. Therefore, the efforts of researchers around the world aimed at prevention of mental illness. The world's leading scientists Sahakyan Barbara and Thomas Insel encourage the new approaches in the development of drugs to treat mental illness. They emphasize the acute shortage of new treatments for mental disorders, including Alzheimer's disease, depression, neurosis and schizophrenia [12]. In turn, I. Pinchuk said that reforming the system of mental healthcare in healthcare professionals of the Ministry of Healthcare of Ukraine requires the following measures to [14]:

- To ensure the institutional and legal framework to provide modern mental healthcare in health facilities;
- To eliminate the effects of abuse by the psychoactive substances when providing mental healthcare;
- Restoration of the rights of people, citizens and patients by granting them psychiatric and pharmaceutical care in mental health care facilities;
- Solving the availability of the medicines to the privileged contingent of patients with preferential discounted prescriptions and improve relationships in the chain “doctor – patient – pharmacist” in providing an individual approach to the manufacturing of the extemporal medicines.

The modern problems of psychogenic disorders caused by subjectively significant adverse events, according to N.A. Maruta, are relevant to the clinical practice and the development of the theory of the medical and pharmaceutical law, which requires a further study of the impact factors of modern psychological trauma in clinical and psychopathic structure of the dissociative disorders on the principles of medical law [9].

The next line of research is aimed at the study of the prevalence of mental disorders in Kharkiv Region. To do this, the authors processed statistical data for the period of 2012-2013, show-

ing that there is a trend following prevalence of mental disorders at the regional level [15, 16, 17] (Table. 1).

Table 1

**The incidence of mental disorders in Kharkiv Region  
in 2012-2013 (thousand people)**

Таблица 1

**Показатели распространенности психических расстройств  
в Харьковской области за 2012-2013 гг. (тыс. чел.)**

Indicator	Year		Dynamics, -/+ , %
	2012	2013	
The prevalence of mental disorders among adults	116209	115195	- 0,87 %
The prevalence of mental disorders among children	14939	14393	-3,65 %
Number of patients who are under medical supervision	116775	115433	-1,15 %

As shown in Table 1, in 2013, there is a 0.87% decrease in the prevalence of mental health disorders among adults which compared to the prevalence of mental disorders among children in 2012 has decreased by 3.65% (compared to 2012). The number of patients under medical observation in 2013 also came to a decrease (by 1.15% compared to 2012).

One of the measures to improve the access of patients to personalized drug therapy is making extemporal medicines in conditions of pharmacies with the aim of providing an individual approach to the individual patient suffering from mental health disorders. Unfortunately, the recent implementation of a hard market mechanism in the activities of pharmacies of communal ownership has led to what is not considered as forensic and pharmaceutical risks. This is the reason for the fact that in Kharkiv Region on 10/01/2014 only 11 of municipal pharmacies are licensed to manufacture extemporal medicines [3], although in 70-80 years of the XX century, in the city of Kharkiv and Kharkiv Region there were 450 such pharmacies. The level of cooperation of relations in the chain "doctor-patient-pharmacist" reacts the pharmacy realities, because

every Sunday pharmacy representatives participated in the "Days of the chief doctor" who performed municipal healthcare institutions. As part of the event pharmacy specialists inform doctors about the possibility of making the extemporal medicines in the pharmacies.

It was found that more and more practitioners in pharmacies raise the question of decreasing the production of extemporal medicines in Ukraine, which is the result of diversification of finished drugs. Thus, in our opinion and the opinion of the leading scientists of Ukraine, namely Tikhonov O.I. Yarnyh T.G., Tolochko V.M., Ponomarenko M.S., Volokh D.S., Gudzenko A.P., Syatynya M.L., Sosin I.K., Trakhtenberg I.M., Voloshin P.V., Gubskiy Y.I., Maruta N.O., Linsky I.V., Minko O.I. and others, the reserves in the manufacture of the extemporal medicines in pharmacies are great, and this is due to the fact that there are more and more violations of the eligible for aid patients' rights, the wholesale and retail prices are not set and enforced by budgets of different levels [10, 19].

Therefore, developing the concept of the extemporal medicines can effectively influence the pharmacokinetic and pharmacody-

dynamic aspects of drug use, including improving the accuracy of dosing [3, 29]. Due to the lack of ready-made medicines and the needed doses of the drug, the patient has to take the medicine in smaller doses [17]. Very often such cases occur in neurology, psychiatry, oncology, addiction therapy, where due to prolonged use of drugs in the implementation of pharmacotherapy the sick constantly require the adjustment of the dose components of the extemporal medicines on rational solution to the problem of individual dosage of the extemporal medicines in patients with mental health disorders [25].

Appeals from the citizens to the hotline of the Department of Healthcare of Kharkiv Regional State Administration is an example of the fact that in healthcare, there is an imperfect supervisory system of providing patients with mental health disorders with drugs relevant to clinical and pharmaceutical, legal and classification nomenclature and legal groups, as evidenced by the following examples of forensic pharmaceutical practice [18, 19, 23, 24].

*Example 1.* On 09.09.2014, Ms. E. contacted the hotline with complaints about violations of human rights, complaining that her son K., a disabled person of group II, suffering from mental illness is not provided with drugs Halopryl and Azapin at a discount prescription. It was found that one patient received only preferential Tsiklodol drug and Azapin drug suggested at a dose four times less than the prescribed one. He was denied in providing the drug Halopryl. Based on consultation with the doctor, it was suggested to make a combined dosage form using substances Haloperidol (general classification legal group), Dimedrol (potent legal classification group), Azapin (general classification legal group) and Tsiklodol (toxic classification Andlegal group) in the pharmacy.

*Example 2.* On 24.01.2014, Ms. T. contacted the hotline with complaints about violations of human rights complaining of the unreasonable refusal to provide her son N., born in 1997, a patient with symptomatic epilepsy (frequent polymorphic attacks) with reduced cost drugs Finlepsyn, Depakin-chrono and Di-

phenine that, according to T., is the violation of human rights. As sedative drugs in psychiatric disorders, doctors recommend the use of compounds which include valerian, oregano, hops, cudweed, inula rootstalks and some other herbs. One should note that due to the selected combination of selected components there may be a decrease in the daily weight of an active pharmaceutical ingredient with increased efficiency due to combined drug potentiation of its components.

*Example 3.* Investigators of the city of Konotop police station of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Sumy Region immediately opened criminal proceedings under part 2, art. 307, part 2, art. 309, art. 311 and art. 313 of the Criminal Code of Ukraine. During the preliminary investigation, it was found that on 17.10.2014, during search operations in the apartment, the representatives of several police departments in the city of Konotop have detained four members of an organized criminal group, which was equipped with a laboratory identified as a "mini-factory" of illegal circulation (purchase, storage, production) of psychotropic substances. The chief of the criminal group, a 39-year-old man previously convicted for crimes on the art. 307 of the Criminal Code of Ukraine for four years of imprisonment, had formed a criminal group and divided responsibilities between the members. Thus, in a rented apartment, there was organized an underground laboratory for the manufacture of psychoactive substances (surfactants) sold at a price of 300 USD for 1 gram to the trusted clients suffering from mental and neurological disorders. During the search, the police officers found and withdrew, according to the findings of the forensic examination of pharmaceutical laboratory, the equipment for manufacture of surfactants; laboratory glassware (banks, flasks, test tubes, refrigerators, etc.); 2 grams of psychoactive substance amphetamine; precursors. There were several criminological examinations on the case (forensic, pharmaceutical, forensic, forensic and narcological). The criminal group chief, according to the findings of forensic expertise, was registered with a doctor, a psychiatrist, due to a long abuse of psychoactive substances including the drugs produced by himself, and is in need of

psychiatric treatment. The organizer of the criminal group was temporarily detained through a court proceeding. As for the other members of the group, there were selected some other preventive measures. The pre-trial investigation is being carried on.

As the example 3 shows, the violated principles of the pharmaceutical law in the chain of legal relationships “doctor – patient – pharmacist – lawyer” lead to the practice when patients suffering from mental disorders and having no legal access to drugs provided to different groups at discount prescriptions or Form 3 prescriptions, are forced to apply to persons engaged in illegal circulation of the psychoactive substances (amphetamine) due to the disease and pains of various genesis.

The rights of citizens for drug provision (examples 1, 2, 3), including patients with mental disorders who need vital drugs (Haloperidol, Azapin, Tsiklodol, Finlepsyn, Depakin-Chrono and Diphenine) are guaranteed through the pharmaceutical law and by local budgets (formed from the state budget subsidies) under the current Decree of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 17.08.1998 №1303 “On regulation of free and concessional dispensing medicines prescribed by doctors in the case of outpatient treatment of certain groups and in certain categories of diseases” [18].

The principles of pharmaceutical law are given in Article 4 of the Law of Ukraine “On Healthcare” and include:

- Recognition of health care as a priority of the state and society, as one of the main factors of survival and development of the people of Ukraine;

- Observance of human and citizens’ rights and freedoms in the field of health, and securing related government guarantees;

- Humanistic orientation, the priority of human values over class, national, group or individual interests, increased medical and social protection of the most vulnerable categories of people;

- Equality of citizens, democracy and accessibility of health care and other services in the health sector;

- Compliance with the objectives and the level of socio-economic and cultural development of society, the scientific validity, logistical and financial security;

- Focus on current standards of health and medical care, a combination of local traditions and achievements of international experience in health care;

- Preventive nature, complex social, environmental and medical approach to healthcare;

- Stratification of health economics and multi financing of it, the combination of state guarantees monopolization and encouraging entrepreneurship and competition;

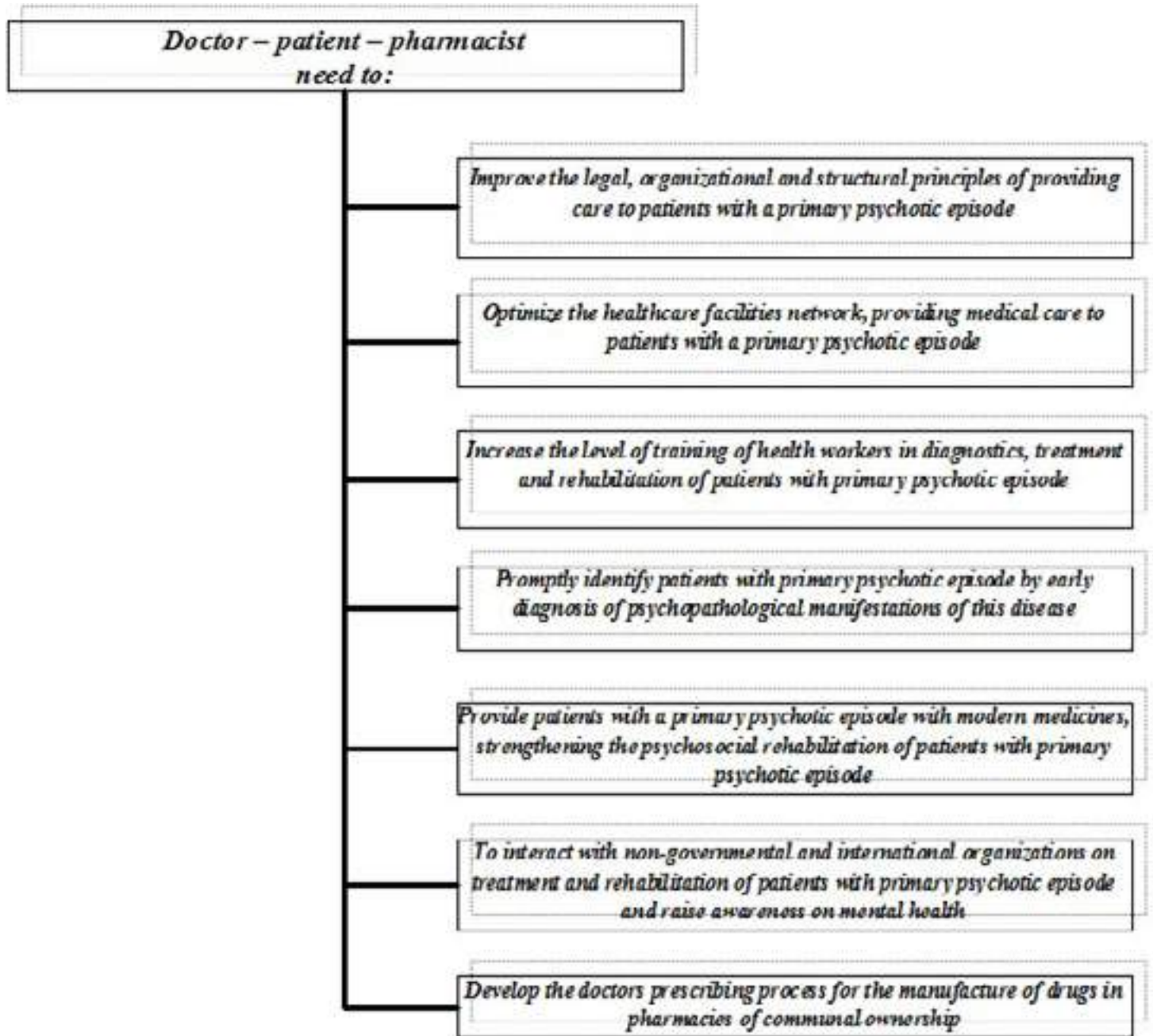
- Decentralization of public administration, the development of government institutions and independence of health workers on the legal and contractual basis.

Thus, there is a problem with implementation of the principles laid down in Articles 3 and 49 of the Constitution of Ukraine to provide a preferential contingent of citizens with drugs dispensed at discount prescriptions, namely, Haloperidol, Azapin, Tsiklodol, Finlepsyn, Depakin-Chrono and Biphenyl.

To ensure the patients’ access to the legal system of the extemporal medicines in the “doctor–patient–pharmacist” system there must be resolved the following issues shown in Fig. 2.

**CONCLUSIONS.** The working group has worked out the proposals received from employees and practical pharmacy patients on the improvement of pharmaceutical legislation with the aim of approaching individual manufacture of extemporal prescriptions based on the individual characteristics of the patient. Thus, there were processed some problematic issues regarding patients with mental disorders belonging to a privileged contingent with finished pharmaceutical products. It was determined that the pharmaceutical law principles contribute to solving this problem the doctors’ use of extemporal medicines made in pharmacies. There were proposed some relevant amendments to the normative documents.





**Fig. 2. The urgent problem areas in the system of “doctor-patient-pharmacist” relationship**  
**Рис. 2. Проблемные вопросы в системе правоотношений «врач-пациент-провизор»**

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Актуальные проблемы социально-реабилитационной психиатрии в Украине / С.И. Табачников, Е.М. Горбань, Б.В. Михайлов и др. // Медицинские исследования. 2001. Т. 1, Вып. 1. С. 6–8.
2. В Японии скончался ликвидатор аварии на АЭС «Фукусима-1» // Forbes: электронный журнал, 2011. URL: <http://www.forbes.ru/news/67821-v-yaponii-skonchalsya-likvidator-avarii-na-aes-fukusima-1>. (дата обращения: 14.05.2011)
3. Васина Ю.В. Медицинское и фармацевтическое право: организационно-правовая процедура оборота экстремальной рецептуры в аптечных заведениях Украины / Ю.В. Васина, В.В. Шаповалов, В.А. Шаповалова // Научные исследования и их практическое применение. Современное состояние и пути развития 2013: сб. науч. трудов SWorld междунар. научно-практической. конф., 1-12 окт. 2013 Иваново: Маркова А.Д., 2013 Вып. 3, т. 48. С. 13-16.
4. Волох Д. С. Некоторые аспекты государственной политики в сфере обеспечения населения лекарственными средствами / Д.С. Волох, Л.А. Бутко, А.Ю. Бутко // Фармакология и лекарственная токсикология. 2011. № 5. С. 57-59.
5. Жертвы техногенной катастрофы в Японии // Сайт «Новости в фотографиях», 2012. URL: <http://bigpicture.ru/?p=268733>. (дата обращения: 12.03.2012).
6. Константинов Б. Задача Директивы ЕС SEVESO предприятия // Сайт «Издательский дом» МЕДИА-ПРО », 2014. URL: <http://orpb.com.ua/node/31674>. (дата обращения: 04.10.2014).
7. Кривовяз А.В. «Персональные лекарства» как рациональный путь возрождения экстремальной рецептуры в Украине / А.В. Кривовяз, А.С. Голод // Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2011. Вып. 24 № 2. С. 81-83.
8. Лекарственные средства в неврологии, психиатрии и наркологии / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: Факт, 2003. 784 с.
9. Марута Н.А. Медицинское и фармацевтическое право: изучение влияния современных факторов психической травмы на клинику-психопатической структуру диссоциативных расстройств здоровья // Украинский вестник психоневрологии. Т. 21, вып. 2 (75), приложение, 2013 С. 236.
10. Перспективы использования сильнодействующих лекарственных средств антигистаминного действия в экстремальной рецептуре на основе фармацевтического права и доказательной фармации / Васина Ю.В., Бондарук В.П. // Украинский вестник психоневрологии. 2010. Т. 18, вып. 2, приложение. С. 64-65.
11. Последствия аварии в Венгрии угрожают 12 странам // Сайт Сведения. UA., 2010. URL: <http://vidomosti-ua.com/world/15469>. (дата обращения: 08.10.2010).
12. Психические расстройства нуждаются в новых подходах лечения // Портал о психиатрии, 2012. URL: <http://www.psyportal.net/2576/psihicheskie-rasstroystva-nuzhdayutsya-v-novyih-podhodah-lecheniya>. (дата обращения: 18.03.2012).
13. Распространение психических заболеваний // Сайт «Kazedu», 2001. URL: <http://www.kazedu.kz/referat/27381>. (дата обращения: 15.11.2001).
14. Репина Г.Д. Организационные подходы к формированию информационной системы отряса здравоохранения / Репина Г.Д., Репина Е.Л., Капитоненко Н.А. // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальневосточного Востока России. 2010. № 1. 9 с.

15. Справочник 2012 // Сайт Харьковского областного информационно-аналитического Центра Медицинской Статистики, 2012. URL: <http://www.khomiac.org/activity.php>. (дата обращения: 11.04.2013).
16. Справочник 2013 // Сайт Харьковского областного информационно-аналитического центра медицинской статистики, 2013. URL: <http://www.khomiac.org/activity.php>. (дата обращения: 24.04.2014).
17. Статистика психических расстройств в 21 веке // Выживание. com, 2013. URL: <http://www.vigivanie.com/health/2743-psihicheskie-rass.html>. (дата обращения: 01.12.2013).
18. Судебно-фармацевтические риски: ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником, мешает обеспечению лекарственными средствами льготного контингента на основе фармацевтического права / Шаповалов Вал. В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Рогожникова А.В. // Теория и практика правоведения. 2014. Вып. 2 (6). 19 с.
19. Судебно-фармацевтическое изучение нарушений оборота контролируемых лекарственных средств в учреждениях здравоохранения сельской местности / Васина Ю.В., Шаповалов В.В., Шаповалова В.А., Хмелевский Н.А. // Сборник научных трудов Sworld. Иваново: Маркова АД, 2014. Т. 30, вып. 3 (36). С. 59-70.
20. Третьукраинцев нуждаются в помощи врача-психиатра // Сайт «Regio News», 2014. URL: <http://regionews.ua/node/116482>. (дата обращения: 13.10.2014).
21. Фармацевтическое право в наркологии / Под ред Шаповаловой В.А., Сосина И.К., Шаповалова В.В. Х.: Факт, 2004. 800 с.
22. Фармацевтическое право: необходимость повышения уровня информирования врачей и провизоров о правилах оборота наркотических и психотропных лекарственных средств (судебно-фармацевтические аспекты) / Шаповалов В.В.(мл.), Шаповалов В.В., Омельченко В.А., Шаповалова В.А. // Вестник Таджикского национального университета. 2013. № 3(4). С. 135–140.
23. Шаповалов В.В. Судебно-фармацевтическое изучение наркобизнес-среды на криминалистических принципах // Проблемы законности: Академ. сб. наук. пр. – М.: Нац. юрид. акад. Укр., 2011. Вып. 113. С. 121-130.
24. Шаповалов В.В. Судебно-фармацевтическое изучение уровня борьбы с современной наркотической угрозой для России и Украины // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Философия. Социология. Право). 2014. № 2 (173), вып. 27. С. 144–156.
25. Assertiv ecommunity treatment of thementally ill: Service modeland effectiveness / Udechuku A., Olver J., Hallam K. etal. // Australasian Psychiatry. 2005. Vol. 13, № 2. P. 29–134.
26. Development of algorithms forensic training pharmaceutical seizures from illegal substance asanelementofpatientprotection / Shapovalov V.V.(Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Shuvera E.V. // European Applied Sciences. 2013. Vol. 2, № 5. P. 197–199.
27. Girolamo G., Bassi M. Community Surveys of Mental Disorders: Recent Achievements and Works in Progress // Curr Opin Psychiatry. 2003. Vol. 16 (4). P. 403-411.
28. The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health surveys // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 2581-2590.
29. Vasina Y.V. Medical and pharmaceutical law: legal procedures circulation extemporaneous compounding in pharmacies Ukraine / Vasina Y.V., Schapovalov V.V., Shapovalova V.O. // E-Journal: Research Bulletins World «Modern scientific research and their practical application». 2013. Vol. J21306-018. P. 104–107.

## REFERENCES:

1. Tabachnikov S.I., Gorban' E.M., Mikhaylov B.V. Current Problems of Social and Rehabilitation Psychiatry in Ukraine // *Meditsinskie issledovaniya*. 2001. T. 1, № 1. Pp. 6-8. URL: <http://www.psychiatry.ua/medical/paper001.htm>
2. Liquidator Accident at the Fukushima-1 Plant died in Japan // *Forbes*, 14.05.2011 URL: <http://www.forbes.ru/news/67821-v-yaponii-skonchalsya-likvidator-avarii-na-aes-fukusima-1>.
3. Vasina Yu.V., Shapovalov V.V., Shapovalova V.O. The Medical and Pharmaceutical Law: Legal Procedure Turn Extemporaneous Compounding Pharmacy in institutions of Ukraine // *Naukovi doslidzhennya ta ikh praktichne zastosuvannya. Suchasniy stan ta shlyakhi rozvitku 2013: zb. nauk. prats' SWorld mizhnar. nauk.-prakt. konf., 1-12 zhovt. 2013 r. – Ivanovo: Markova A.D., 2013. –ISSN 2224-0187. №. 3, t. 48. Pp. 13-16.*
4. Volokh D.S., Butko L.A., Butko A. Yu. Some Aspects of the State Policy in the Field of Supplying the Population with Drugs // *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*. 2011. № 5. Pp. 57-59.
5. Victims of the Man-made Disaster in JAPAN // *Sayt «Novosti v fotografiyakh»*, 12.03.2012 URL: <http://bigpicture.ru/?p=268733>.
6. Konstantinov B. The Task of the EU Directive SEVESO Enterprise // *Sayt «Vidavnichiy dim «MEDIA-PRO»*, 04.10.2014 URL: <http://oppb.com.ua/node/31674>.
7. Krivovyaz O.V., Golod A.S., Krivovyaz O.V. "Personal Medication" as a Rational Way of Reviving the Extemporaneous Compounding in Ukraine // *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoï i medichnoï nauki ta praktiki*. 2011. № 2. Pp. 81-83.
8. *Drugs in Neurology, Psychiatry and Addiction* / pod red. V.A. Shapovalovoy, P.V. Voloshina, A.V. Stefanova i dr. Khar'kov: Fakt, 2003. 784 p.
9. Maruta N.O. Medical and Pharmaceutical Law: the Study of the Influence Factors of Modern Mental Trauma on Clinical and Psychopathic Structure of Dissociative Disorders of Health // *Ukraïns'kiy visnik psikhonevrologii*. –T. 21, vip. 2 (75), dodatok, 2013. 236 p.
10. The Prospects for the Use of Potent Drugs of Antihistamine Action in Extemporaneous Formulation Based on the Pharmaceutical Law and Evidence PHARMACY / Yu. V. Vasina, V. P. Bondaruk // *Ukraïns'kiy visnik psikhonevrologii*. – 2010. – T. 18, vip. 2, dodatok. Pp. 64-65.
11. The Consequences of the Accident in Hungary Threaten 12 Countries // *Sayt Vidomosti. UA.*, 08.10.2010 URL: <http://vidomosti-ua.com/world/15469>.
12. Psychiatric Disorders in Need of New Treatment Approaches // *portal about psychiatry // Portal o psikhii*, 18.03.2012 URL: <http://www.psyportal.net/2576/psihicheskie-rasstroystva-nuzhdayutsya-v-novyih-podhodah-lecheniya>.
13. The Prevalence of Mental Illness // *Sayt «Kazedu»* URL: 15.11.2001 <http://www.kazedu.kz/referat/27381>.
14. Repina G.D., Repina E.L., Kapitonenko N.A. Organizational Approaches to the Formation of an Information System Defined as the Branch of Health // *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdravookhraneniya Dal'nevostochnogo Vostoka Rossii*. – 2010. № 1. – 9 s URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20101/2010109.aspx>.
15. Reference 2012 // *Sayt Kharkivs'kogo oblasnogo informatsiyno-analitichnogo Tsentru Medichnoï Statistiki*, 2012 URL: <http://www.khomiak.org/activity.php>.
16. Reference 2013 // *Sayt Kharkivs'kogo oblasnogo informatsiyno-analitichnogo Tsentru Medichnoï Statistiki*, 2013 URL: <http://www.khomiak.org/activity.php>.

17. Statistics of Mental Disorders in the 21st Century. URL: <http://www.vigivanie.com/health/2743-psihicheskie-rass.html>.
18. Forensic Drug Risks: Improper Performance of Professional Duties, Medical or Pharmaceutical Worker Prevents Drug Facility Privileged Contingent Based on the Pharmaceutical Law / Val. V. Shapovalov, V.V. Shapovalov, V.O. Shapovalova, O.V. Rogozhnikova // *Teoriya i praktika pravoznavstva*. – 2014. – Vip. 2 (6). – 19 p.
19. Forensic examination of violations of pharmaceutical turnover of controlled medicines in health care countryside / Yu.V. Vasina, V.V. Shapovalov, V.O. Shapovalova, M.O. Khmelevs'kiy // *Sbornik nauchnykh trudov Sworld*. – Ivanovo: Markova AD, 2014. – ISSN 2224-0187. – T. 30, vyp. 3 (36). Pp. 59-70.
20. One Third of Ukrainians Need Help of a Psychiatrist // *Sayt «RegioNews»*, 13.10.2014 URL: <http://regionews.ua/node/116482>.
21. The Pharmaceutical Law in Addiction / Pod red. V.A. Shapovalovoy, I.K. Sosina, V.V. Shapovalova. Kh.: Fakt, 2004. 800 p.
22. The Pharmaceutical Law: the Need to Raise Awareness of Doctors and Pharmacists about the Rules of Narcotic and Psychotropic Drugs (Pharmaceutical and Forensic aspects) / V.V. Shapovalov (ml.), V.V. Shapovalov, V.A. Omel'chenko, V.A. Shapovalova // *Vestnik Tadzhijskogo natsional'nogo universiteta*. – 2013. – № 3(4). Pp. 135-140.
23. Shapovalov V.V. Forensic and Pharmaceutical Study of Drug Business Environment on the Forensic Principles // *Problemi zakonnosti: Akadem. zb. nauk. pr. Kh.: Nats. jurid. akad. Ukr.*, 2011. – Vip. 113. Pp. 121-130.
24. Shapovalov V.V. Forensic and Pharmaceutical study of the Level of Combating a Current Drug Threat for Russia and Ukraine // *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta (Seriya: Filosofiya. Sotsiologiya. Pravo)*. – 2014. – № 2 (173), vyp. 27. Pp. 144-156.
25. Assertive ecommunity treatment of the mentally ill: Service mode and effectiveness / Udechuku A., Olver J., Hallam K. et al. // *Australasian Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13, № 2. Pp. 29-134.
26. Development of algorithms forensic training pharmaceutical seizures from illegal substance as an element of patient protection / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Shuvera E.V. // *European Applied Sciences*. – 2013. – Vol. 2, № 5. Pp. 197-199.
27. Girolamo G., Bassi M. Community Survey of Mental Disorders: Recent Achievements and Works in Progress // *Curr Opin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 16 (4). Pp. 403-411.
28. The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health surveys // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. Pp. 2581-2590.
29. Vasina Y.V. Medical and pharmaceutical law: legal procedures circulation extemporaneous compounding in pharmacies Ukraine / Y.V. Vasina, V.V. Shapovalov, V.O. Shapovalova // *E-Journal: Research Bulletins World «Modern scientific research and their practical application» (ISSN 2227-6920)*. – 2013. – Vol. J21306-018. – Pp. 104-107. URL: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/e-journal/2227-6920/j213/20935-j21306>.

УДК 615.21

*Шаповалов В.В.,  
Шаповалов В.В.,  
Шаповалова В.А.,  
Терехова О.В.*

**СУДЕБНАЯ ФАРМАЦИЯ  
В ГОСУДАРСТВЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ  
ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЗАЦИИ  
НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ И РОССИИ  
ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ  
НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

**Шаповалов Валерий Владимирович,**

*начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, доктор фармацевтических наук, профессор*  
Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, ком. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Шаповалов Валентин Валерьевич,**

*доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации, кандидат фармацевтических наук, кандидат фармацевтических наук, доцент*  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, к. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Шаповалова Виктория Алексеевна,**

*заведующая кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор фармацевтических наук, профессор*  
Харьковская академия последипломного образования, пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, ком. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Терехова Оксана Вячеславовна,**

*соискатель кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования*  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, пл. Свободы, 5, Госпром, 7 подъезд, 5 этаж, к. 801, г. Харьков, 61022, Украина  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

## АННОТАЦИЯ

С точки зрения судебной фармации рассмотрена проблема доступа пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, к наркотическим анальгетикам на примерах из судебно-фармацевтической практики; изучены статистические данные по онкозаболеваемости в Украине и России, общей смертности в странах Европы, потреблению морфина в различных странах; рассмотрены предрасполагающие факторы аутоагрессивного поведения у лиц, страдающих длительными болями. Предложены пути решения сложившейся проблемы в виде законодательных инициатив – продление срока действия рецепта на наркотические лекарственные средства, внесение редакционных изменений в действующие нормативно-правовые акты.

**Ключевые слова:** судебная фармация; наркотизация населения; доступность лекарственных средств; хронический болевой синдром; наркотические анальгетики.

UDC 615.21

*Shapovalov V.V.,  
Shapovalov V.V.,  
Shapovalova V.A.,  
Terekhova O.V.*

**FORENSIC PHARMACY IN THE STATE  
CONCEPT OF COMBATING DRUG  
ADDICTION AMONG THE POPULATION  
OF UKRAINE AND RUSSIA TO INCREASE  
THE AVAILABILITY OF NARCOTIC  
ANALGESICS**

**Shapovalov Valery Vladimirovich**

*Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor*  
Head of Department of Pharmacy, Department of Health  
Kharkiv Regional State Administration  
5 Svobody Sq., Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Shapovalov Valentin Valerievich**

*PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor*  
Department of Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy  
Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education  
5 Svobody Square, Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Shapovalova Victoria Alexeevna**

*Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor*  
Head of Department of the Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
5 Svobody Sq., Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

**Terekhova Oksana Vyacheslavovna**

*PhD Student of Department of Medical and Pharmaceutical Law, General and Clinical Pharmacy*  
Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education  
5 Svobody Square, Gosprom, Kharkiv, 61022, Ukraine  
*E-mail: krisa83@bk.ru*

---

**А**BSTRAKT

**B**ased on the forensic pharmaceutical studies, the authors consider the problem of access to narcotic analgesics for patients suffering from chronic pain syndrome. The article studies the statistics of oncological morbidity in Ukraine and Russia, the total mortality rate in European countries, and the consumption of morphine in different countries. The authors consider the predisposing factors of the autoaggressive behavior in patients suffering from longstanding pains and propose some ways aimed at solving the existing problems in the form of legislative initiatives including the refill of prescriptions for narcotic drugs, and amending the existing regulatory legal acts.

**Key words:** forensic pharmacy; drug addiction among population; accessibility of drugs; chronic pain syndrome; narcotic analgesics

**ВВЕДЕНИЕ.** Позиция государств, уже сточающих режим контроля за психоактивными веществами (героин, опий, каннабис, маковая соломка и др., далее – ПАВ), обращение которых запрещено, вследствие ратификации Конвенций ООН бесспорна. При этом важной составляющей государственной концепции в области здравоохранения и противодействия наркотизации населения является упрощение регулятивных нормативно-правовых норм, регулирующих доступность для пациентов, страдающих болями различного генеза, к наркотическим анальгетикам. Поэтому правоохранительные органы Украины и России (МВД, СБУ, ФСКН, ФСБ и др.), осуществляющие борьбу с наркобизнесом, постоянно устанавливают причины и условия, способствующие распространению наркобизнеса и незаконного обращения ПАВ, опираясь на результаты оперативно-розыскной, судебно-фармацевтической, следственно-криминалистической и судебной практик. Низкий уровень доступности для пациентов жизненно важных наркотических лекарственных средств (НЛС) сопровождается ограничениями, связанными с реализацией права на жизнь и здоровье, следствием чего может быть рост смертности. Право на жизнь и здоровье регламентированы международными нормативными документами ООН: – Всеобщая декларация прав человека (ст.3, ст.5), ратифицированная Украиной [4]; – Конвенция о защите прав человека и основных свобод и Протоколов к ней (ст. 2) [15, 47]; а также норм, установленных в Конституциях Украины и России [20, 21].

Целью работы является изучение роли судебной фармации в государственной политике противодействия наркотизации для повышения доступности населения Украины и России к НЛС.

Для достижения поставленной цели были определены задачи работы:

- изучение международных и внутригосударственных нормативных документов, регламентирующих доступность для пациентов НЛС;
- анализ статистических данных общей смертности в странах Европы, сравнение количества потребления НЛС на примере морфина (мг на душу населения);

- рассмотрение конкретных примеров из судебно-фармацевтической практики Украины и России в условиях отсутствия доступности к НЛС;

- поиск путей решения повышения уровня доступности для пациентов НЛС путем внесения изменений в соответствующие нормативно-правовые акты Украины и России.

В качестве материалов для исследования были использованы конкретные примеры из судебно-фармацевтической практики; действующие нормативно-правовые акты Украины, РФ, ЕС в сфере здравоохранения и уголовного права; материалы научных статей, сайты Internet. Определение понятия доступности НЛС включало физическую и экономическую доступность. Физическая доступность ЛС подразумевает предложение ЛС в необходимом количестве и ассортименте, а также выполнение требований ко всем этапам обращения ЛС [24, 55]. Во время проведения исследования были использованы такие методы как наблюдение, судебно-фармацевтический, документальный, ретроспективный, сравнительный, графический анализ.

При изучении международной и внутригосударственной нормативной базы отмечено, что сотрудничество стран в противодействии наркотизации населения регламентировано в рамках Единых Конвенций ООН 1961, 1971 и 1988 гг. и др. [11, 18, 19]. В свою очередь, Украина и Россия, ратифицировав Конвенции ООН, приняли следующие законы и нормативно-правовые акты, регламентирующие противодействие наркотизации общества, а именно:

- распоряжение Кабинета Министров Украины от 22.11.2010 р. № 2140-р «Об утверждении плана мероприятий относительно выполнения концепции реализации государственной политики в сфере противодействия распространения наркомании, борьбы с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров на 2011–2015 годы» [33];

- распоряжение Кабинета Министров Украины от 28.08.2013 г. № 735-р «Об утверждении Стратегии государственной политики относительно наркотиков на период до 2020 года» [34];



- Указ Президента РФ № 690 от 9.06.2010 года «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года» [41];

- Указ Президента РФ от 18.10.2007 г. № 1374 «О дополнительных мерах по противодействию незаконному обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» [42];

- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 4.03.2013 г. №294 -р. «Об утверждении представленную ФСКН России государственную программу Российской Федерации «Противодействие незаконному обороту наркотиков» [41, 42, 30].

Доверие населения к государству, которое обеспечивает соблюдение прав и свобод, жизни и здоровья, равенство всех перед законом и неотвратимость наказания, как отмечает Е. Е. Тонков, – необходимое условие эффективного противодействия преступности. И прежде всего, в таких формах насилия как умышленные убийства, причинения тяжкого вреда здоровью, ограничение доступа лиц, страдающих тяжкими заболеваниями, к жизненно важным ЛС [39]. Криминалистическая и судебно-фармацевтическая характеристика преступности позволяет выделить следующие негативные тенденции:

- количественный рост преступности в целом;
- значительное увеличение в структуре преступности доли тяжких и особо тяжких преступлений;
- существенное изменение мотивации противоправного поведения;
- преобладание среди преступников лиц без постоянного источника дохода;
- увеличение относительного удельного веса преступности несовершеннолетних, находящихся под воздействием ПАВ.

В правовом современном государстве, отмечает Волконский Ю.К., законодательство не должно противоречить социально-нравственным устоям общества [3]. Личность во взаимодействии, как с государством, так и с другими членами общества должна руководствоваться нормами права, основанными на моральных предписаниях. Превыше всего для личности должны быть чувство долга,

честь и достоинство, моральные обязанности. Личность (гражданин), государство, право, политика должны выступать в крепкой взаимосвязи с нравственностью и гуманизмом. Таким образом, «правовые и нравственные основы политико-правовых связей личности и государства теснейшим образом взаимосвязаны, хотя под давлением неправовых усилий определенных криминально-политических сил и нагнетаемым ими страха эта связь подвергается частым деформациям». У человечества имеется два основных рычага цивилизованного регулирования общественных отношений – мораль и право. Причем нравственные нормы имеют первостепенное значение в регулировании поведения личности изнутри, в расчете на его совесть, но они мало что значат без внешней регуляции, где ведущая роль отведена правовым нормам, опирающимся на силу и неотвратимость наказания.

На взгляд Тация В. Я., тремя векторами взаимодействия криминального права с другими науками являются, во-первых, связь криминального права как составляющей общей системы научных знаний с гуманитарными и даже естественными областями, во-вторых, связи науки криминального права с другими правовыми науками, и, в-третьих, связь данной науки с другими науками, так называемого криминально-правового цикла [37, 38].

Кроме того, особое значение в аспекте обозначенного взаимодействия имеют положения криминального права для формирования современной криминально-правовой политики борьбы с преступностью в Украине, которая, в свою очередь, является предметом пристального внимания криминологической теории, особенно во время разработки стратегии и тактики противодействия преступности в стране. Так же только совместно с криминологией становится возможным решение вопросов относительно оценки реальной роли криминального закона и его реального влияния на поведение человека в этом плане, откровенно говоря, недостает фундаментальных и прикладных криминологических исследований относительно способности криминально-правовых средств удерживать определенную часть со-

циума от совершения преступлений. Поэтому сегодня без учета положений закона о криминальной ответственности невозможно представить поступательное развитие криминологической науки, как и наоборот: прогресс в накоплении знаний в сфере науки криминального права не может соответственно происходить без обращения к наработкам криминологической науки.

В ходе анализа статистических данных общей смертности в странах европейского простора за период 2006-2010 гг. выделено 3 группы стран: 1 – страны с высоким уровнем смертности (7 стран – Казахстан,

Россия, Молдова, Украина, Киргизстан, Беларусь, Румыния); 2 – страны со средним уровнем смертности (16 стран – Сербия, Эстония, Венгрия, Монтенегро, Азербайджан, Чехия, Дания, Словения, Португалия, Мальта, Англия, Финляндия, Бельгия, Германия, Голландия, Австрия); 3 – страны с низким уровнем смертности (4 страны – Франция, Исландия, Италия, Швейцария). Показано, что самый высокий уровень смертности (рис.1) – в Казахстане; самый низкий – в Швейцарии; средний – в Чехии; Россия в рейтинге заняла второе место; а Украина – четвертое [10].

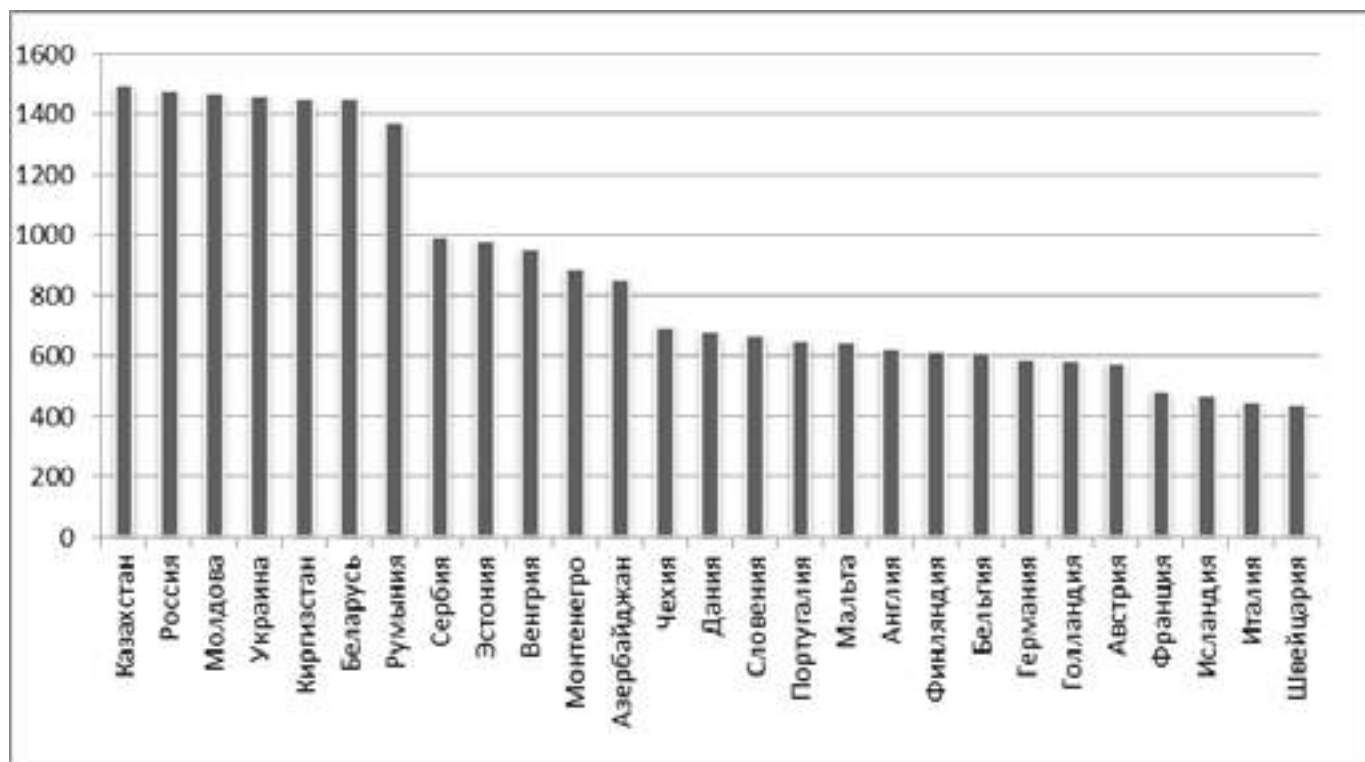


Рис. 1. Рейтинги общей смертности в странах Европы (2006-2010)

Fig. 1. Total mortality rating in Europe (2006-2010)

Изучение данных Международного Комитета по контролю за наркотиками, показало, что наиболее часто используемые НЛС в мировой медицинской практике: морфин, фентанил, оксидон, трамадол, омнопон, валькофен. При этом потребление морфина (мг/душу населения) за 2006 год (рис. 2) состав-

ляло: в России 0,3325 мг – 94 место, в Монголии 0,9169 мг – 67 место, на Кубе 1,3595 мг – 58 место, на Украине 1,7845 мг – 54 место, в Израиле 5,3707 мг – 27 место, в Германии 15,4580 мг – 17 место, в Великобритании 28,2392 мг – 12 место, в США 57,8888 мг – 3 место [9, 45, 46].

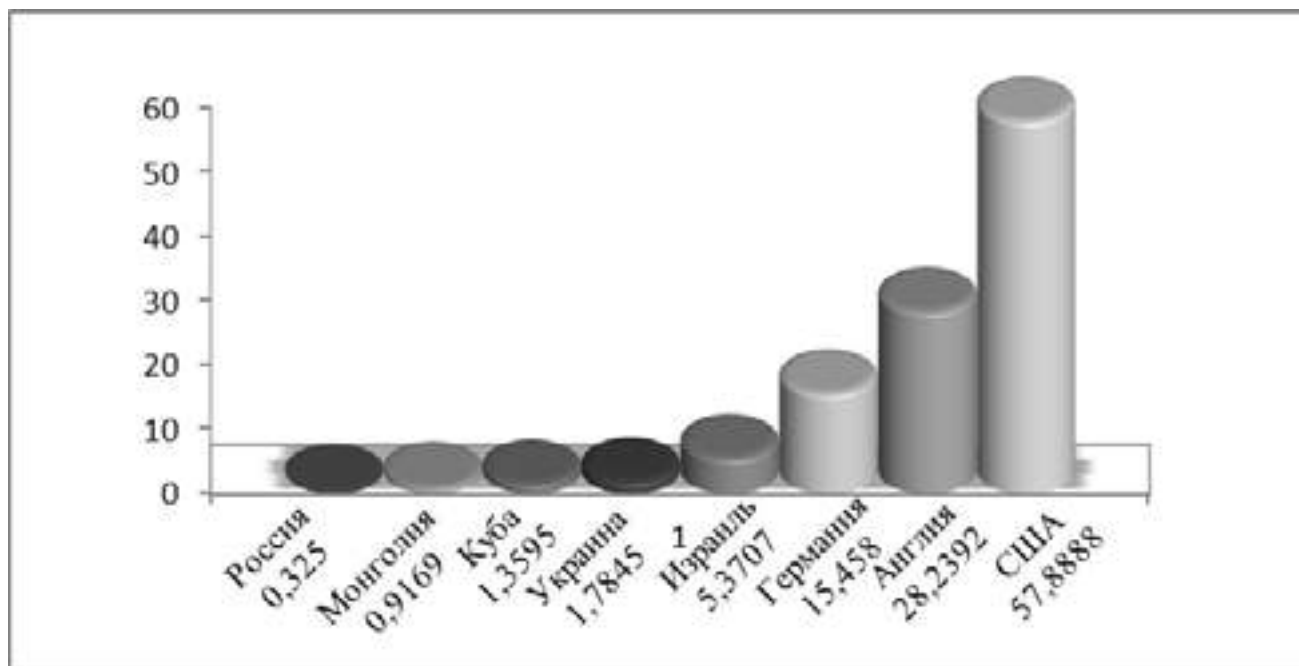


Рис. 2. Потребление морфина за 2006 год, мг на душу населения  
Fig. 2. The consumption of morphine in 2006, mg per capita

В ходе изучения медицинских карт Демина О. О. выявила тесную взаимосвязь между проявлениями семейной дезадаптации, непреодолимыми внутриличностными и межличностными конфликтами в семье, окружающим миром в отношении своего будущего, страхов, чувств, опасений, изменений в эмоциональной сфере, лежащих в основе патогенеза суицидального поведения лиц, страдающих длительными болями различного генеза [8]. Проведя исследование медицинских карт сотрудников МВД, Битенский В.С установил закономерность того, что будущий суицид у лиц, находящихся в закрытых коллективах в процессе своего формирования может «сигнализировать» о себе психосоматическими расстройствами. Поэтому для пациентов, страдающих длительными болями различного генеза, следует проводить широкий комплекс психопрофилактических мероприятий антисуицидальной направленности [28]. На основании комплексного клинико-психологического, экспериментально-психологического, социально-демографического, статистического методов исследования 3460 медицинских карт военнослужащих с аутоагрессивным поведением (далее – АП), Гичун В. С. установил основные факторы риска, мотивации и предикторы АП. Развитию АП

у военнослужащих внутренних войск МВД способствовали: конфликты в семье 64,8% с завершенными суицидами и 77,8% с незавершенными суицидами; конституционально-биологические аномалии характера у близких родственников: 64,8% с завершенными суицидами и 72,2% с незавершенными суицидами; травмы головы и нейроинфекции в анамнезе – 30,6% с незавершенными суицидами; патология беременности и родов у матери – 64,8% с завершенными суицидами, 44,4% с незавершенными суицидами; наличие тяжелых соматических заболеваний – 33%. Наиболее характерным является огнестрельный способ суицида (62,5% среди завершенных случаев суицида) [5].

На основании судебно-фармацевтических исследований установлено, что в Украине, России, Таджикистане, Беларуси и других странах СНГ стабильно высокий уровень наркотизации населения из-за распространения аддиктивной заболеваемости (особенно в молодежной среде) и незаконного оборота ПАВ (героин, кокаин, опий, каннабис, амфетамин, первитин, эфедрон и др.). При этом констатируется низкий уровень доступности для различных контингентов пациентов (онкологические, наркологические, психоневрологические и другие), стра-

дающих болями различного генеза, НЛС (морфин, омнопон, трамадол, метадон, промедол, кодеин, фенобарбитал и др.). Так, анализ Европейской базы данных «Здоровье для всех» Европейского регионального бюро ВОЗ показал, что заболеваемость раком (по состоянию на 2012 год) в России составляет 368 человек на 100 000 населения, в Украине (2014) – 344 человека [10]. Согласно данным Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения, онкологическая заболеваемость составляет в Украине – 349 человек на 100 000 населения, в России – 367 человек (по данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – Центра эпидемиологических исследований в области онкологии) [16, 43]. Кроме того, в последние годы в молодежной среде стран ЕС и СНГ остро стоит проблема, связанная со свободным обращением спайсов (Spice – в пер. с англ. «приправа», «специя») – курительных смесей, в состав которых входят запрещенные к обращению ПАВ (синтетический каннабис и др.) [17]. Правоохранительные органы в государственном политике противодействия наркотизации населения занимают специфическое место в силу возложенных на них задач и функций, направленных на борьбу с незаконным обращением ПАВ, охрану общественного порядка, обеспечение безопасности граждан и защиту прав и свобод, жизни и здоровья пациентов. При этом доступность пациентов к НЛС при соблюдении судебно-фармацевтического критерия «режим контроля» в соответствии с Конвенциями ООН имеет две цели: обеспечить наличие контролируемых НЛС для медицинских и научных нужд; предотвращать незаконный оборот и злоупотребление НЛС [9].

Анализ судебно-фармацевтической практики свидетельствует о низком уровне доступности для пациентов НЛС в России и Украине, в отличие от США, Германии, Франции, Великобритании. Причинно – следственная связь в цепочке «длительные расстройства здоровья – боли различного генеза (терминальные стадии рака) – отсутствие доступности для пациентов НЛС – суициды и летальные исходы среди онкологических больных» подтверждена приведенными ниже типич-

ными примерами из судебно-фармацевтической практики.

*Пример 1.* Следователем СО СУ ГУМВД Украины в Одесской области проведена проверка по факту самоубийства, совершенного гр. У. Установлено, что в начале августа 2013 года в г. Одесса гр. У. совершил самоубийство, выбросившись с балкона из-за нестерпимой боли вследствие болезни [27]. На месте происшествия работала следственно-оперативная группа (в т. ч. эксперт-криминалист и судебно-медицинский эксперт), которыми были зафиксированы тяжкие телесные повреждения, не совместимые с жизнью. Также была обнаружена предсмертная записка, в которой гр. У. написал, что больше не может терпеть боль. В процессе проведения судебно-медицинского освидетельствования, изучения материалов дела и медицинской документации гр. У. было установлено, что он страдал онкологическим заболеванием на терминальной стадии, которое длительное время сопровождалось сильными болями. По свидетельствам врачей медицинского учреждения, где состоял на учете гр. У., своевременное принятие НЛС могло бы предотвратить суицид, однако в связи с ограничениями, такие НЛС не были доступны пациенту У. в необходимом количестве.

*Пример 2.* Правоохранительными органами г. Москвы проводилась проверка по факту смерти отставного генерала гр. Г., в ходе которой было установлено, что в мае 2014 года 68-летний гр. Г. застрелился из наградного оружия, причинив себе тяжкое телесное повреждение, несовместимое с жизнью [2]. Судебно-медицинские освидетельствование показало, что гр. Г. длительное время страдал мучительными болями нижних конечностей вследствие регулярного тромбообразования и процесса гниения.

*Пример 3.* Правоохранительными органами г. Москвы была проведена проверка по факту смерти отставного контр-адмирала гр. А., в ходе которой было установлено, что в феврале 2014 г. гр. А. совершил попытку самоубийства вследствие того, что длительное время испытывал физическую боль, выстрелив себе в голову из пистолета, и, как показала судебно-медицинская экспертиза,

причинив себе тяжкие телесные повреждения, несовместимые с жизнью, вызвавшие расстройства здоровья – в течение четырех суток адмирал находился в коме [36]. Как свидетельствовала дочь гр. А. сотрудникам правоохранительных органов, причиной смерти гр. А. стало то, что накануне его жена в очередной раз не смогла приобрести в аптеке по рецепту врача НЛС (морфин) по причине того, что рецепт не был оформлен должным образом (отсутствовала подпись главного врача поликлиники).

*Пример 4.* Правоохранительными органами г. Москвы и Московской области были проведены проверки, связанные с самоубийствами – в ходе которых было выяснено, что [13]:

12.03.2014 г. на ул. Туристской гр. А., 71-летний полковник МВД в отставке, выпрыгнул с седьмого этажа жилого дома;

15.03.2014 в Девятом проезде Марьиной роши 75-летний пенсионер, гр. В., застрелился из охотничьего ружья;

16.03.2014 на Фрунзенской набережной в своей квартире 76-летняя гр. Ж. повесилась;

17.03.2014 г. в своем гараже на Открытом шоссе гр. Ф., 52-летний москвич, был обнаружен повесившимся;

18.03.2014 г. в проезде Досфлота в своей квартире бывший высокопоставленный офицер, гр. С., застрелился из наградного пистолета;

19.03.2014 г. на ул. Тюленева женщина вызвала спасателей, когда не смогла попасть домой. После вскрытия двери сотрудниками МЧС совместно с полицией, в квартире был обнаружен 53-летний муж заявительницы, гр. У. который совершил самоубийство, перерезав себе горло;

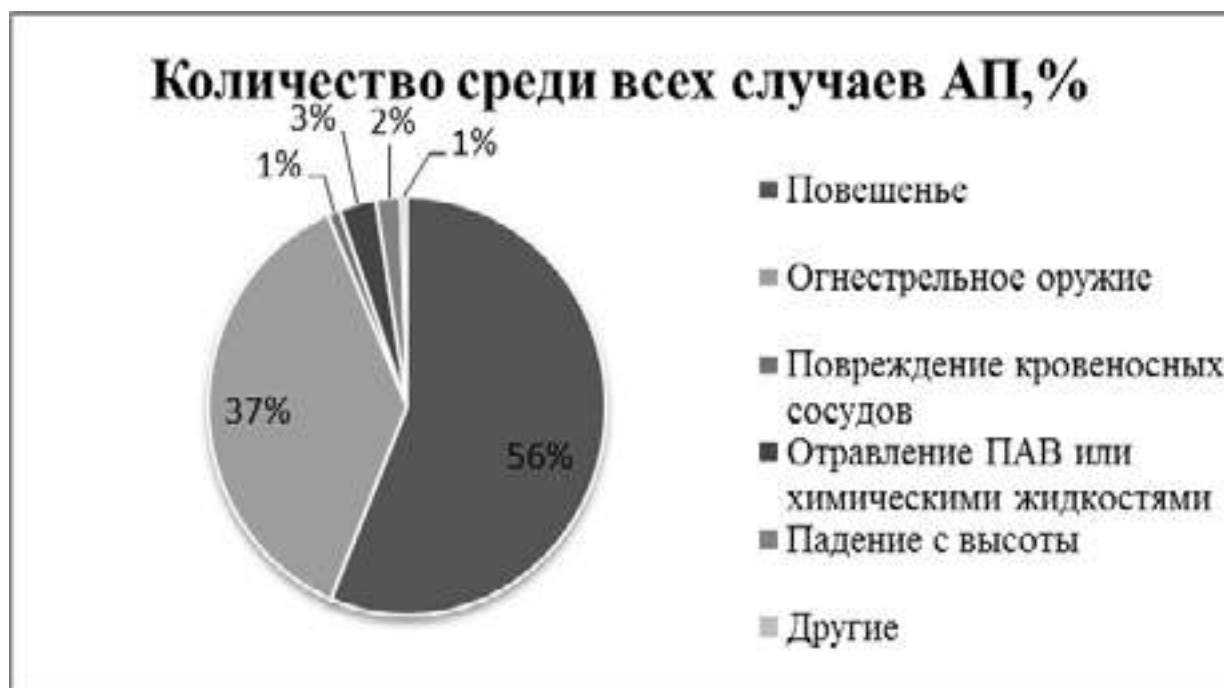
23.03.2014 г. на Алтуфьевском шоссе выбросился с 12 этажа гр. Р., 69-летний пенсионер;

24.03.2014 г. на улице Цурюпы в Черемушках 72-летний гр. М. был обнаружен с ножом в боку. Супруга гр. М. утверждает, что ее муж неоднократно высказывал мысли о самоубийстве и, скорее всего, таким образом покончил с собой.

Судебно-медицинское освидетельствование по фактам отмеченных суицидов показало, что все погибшие страдали нестер-

пимыми болями (на морально-физическом уровне) различного генеза вследствие онкологических заболеваний. При осмотре места происшествия следователями были обнаружены предсмертные записки, в которых погибшие просят никого не винить, и сообщают, что устали терпеть постоянную боль, недостаток НЛЗ, бороться с болезнью. Ни в одном из приведенных случаев претензий к медицинским организациям не предъявлялось, у онкологических больных весной и осенью обостряются психические нарушения, что необходимо учитывать врачам-психонкологам [13]. Рассмотренные примеры из судебно-фармацевтической практики свидетельствуют о том, что пострадавшими являются 11 человек, среди которых 82% – люди пенсионного возраста обоих полов (90% мужчин и 10% женщин). Все они страдали разными онкологическими заболеваниями III-IV стадий, которые сопровождались выраженным длительным болевым синдромом. При этом больные не получали должной медицинской и фармацевтической помощи в результате низкого уровня доступности к НЛС. Выяснено, что причиной суицидального поведения больных были страдания, связанные с невозможностью прекращения боли: одни не могли получить рецепт на НЛС, а другие – приобрести такие НЛС в результате непродолжительного срока действия рецепта.

Судебно-фармацевтический анализ примеров из судебно-фармацевтической практики, материалов уголовных дел, суточных сводок, отказных материалов, за период с 2000 по 2011 годы ГУ МВД Украины в Харьковской области [32, 44, 53, 54, 56, 57], а также публикаций по судебно-медицинской тематике (медицинские карты военнослужащих и других потерпевших) в отношении граждан, которые пытались или покончили жизнь самоубийством, позволил обобщить и классифицировать несколько групп для лиц с АП на (рис.3). Показано, что часто используемым способом суицида является повешенье (56%), наиболее редким – повреждение кровеносных сосудов с использованием холодного оружия и бытовых ножей (1%).



**Рис. 3. Сравнительный анализ способов, к которым прибегали граждане и военнослужащие при АП**  
**Fig. 3. Comparative analysis of the methods resorted to by the citizens and soldiers with AP**

Именно врач может своевременно выявить признаки суицидального поведения и АП, предотвратив тем самым умышленные действия пациента, направленные на сведение счетов с жизнью путем самоубийства, у лиц, страдающих длительными болями различного генеза. Существенную роль играет третичная профилактика суицидального поведения, как отмечает Мудренко И.Г., – проведение профилактической работы по предотвращению суицидов (как первичных, так и повторных); санитарно-образовательная работа среди медицинских работников и населения с целью всестороннего освещения ранних признаков суицидального поведения и путей предотвращения ее реализации [25].

Так, сегодня в Украине – миллион онкобольных, но только каждый шестой пациент может получить адекватное обезболивающее НЛС в достаточном объеме, необходимом для полного обезболивания на терминальных стадиях раковых заболеваний [12]. Согласно официальной статистике МЗ Украины и МВД Украины, НЛС составляют 0,09% в общей структуре ЛС. В целом Украина занимает 78-е место в мире по доступности к обезболивающим, Россия –

82-е [1]. По экспертным оценкам, как отмечает Губский Ю.И., обеспеченность современными НЛС (обезболивающие опиоидные анальгетики) в Украине составляет не более 5-10%, что свидетельствует о том, что 9 из 10 онкологических больных умирают, не получая настоящего необходимого обезболивания так, как это делается в ведущих странах мира [7].

Поэтому проблема доступности НЛС для пациентов, страдающих хроническими болями различного генеза, заключается в том, что даже студенты медицинских вузов на вопрос о том, в каких случаях врач должен выписывать больному наркотические обезболивающие ЛС, отвечают, что лучше обойтись без этих медикаментов, потому что за это можно угодить в тюрьму [10]. Авторы статьи разделяют позицию экспертов Национальной медицинской палаты РФ, что в основе самоубийства лежит фактор, связанный с недополучением медицинской помощи [35]. При этом сотрудникам правоохранительных органов (досудебного следствия) в каждом конкретном случае необходимо полно, объективно и всесторонне выяснять причины и условия, способствующие самоубийству пациента, страдающего болями

различного генеза (онкологическими и др. расстройствами здоровья).

Директор Московского научно-практического центра наркологии Е.Брюн утверждает, что легальный оборот наркотических и психотропных ЛС в нелегальном обороте наркотиков не участвует [52]. По его мнению, система легального оборота (отпуска) НЛС так усложнена, что врачам проще не назначать жизненно важные ЛС, чем их назначать. Те врачи, которые все же выписывают рецепты, часто становятся объектами пристального внимания сотрудников ФСКН РФ.

В свою очередь председатель комиссии по здравоохранению и охране общественного здоровья Московской городской Думы Л. Стебенкова считает, что ряд трагических фактов по большей части обусловлен излишней бюрократизированностью процесса получения пациентами НЛС [29].

В свою очередь директор ФСКН РФ В.П. Иванов заявляет, что это «...чиновники от медицины так перегнули палку, что она сломалась...» [36]. Следуя логике указанного алгоритма, именно ответственные специалисты МЗ, ФСКН, МВД, Генпрокуратуры каждой страны, в рамках возложенных на них государством компетенции и полномочий, опираясь на данные мониторинга, анализа судебно-фармацевтической, судебно-медицинской, уголовно-криминалистической, прокурорско-судебной и адвокатско-правовой практик, нерешенных проблем, своевременно должны были инициировать перед Кабинетом Министров, Государственной Думой внесение изменений и дополнений в соответствующие законы и нормативные акты, которые позволили бы повысить уровень доступности НЛС для пациентов, страдающих болями различного генеза.

Профилактика АП у определенных категорий пациентов, как считает Хаустова Е.А., встает важным социальным заданием, осуществление которого возможно только при интеграции усилий нескольких учреждений (врачей, социальных работников, провизоров, адвокатов и др.) в единую превентивную стратегию [50]. Ведущими факторами для лиц, склонных к АП, являются социально-психологические, но наличие психического, или тяжелого соматического расстройства, значительно увеличивают риск аутоагрессивной настроенности, что

делает актуальной проблему суицидального риска и профилактики суицидального поведения для врачей-психиатров, онкологов, психологов, психотерапевтов и адвокатов.

Ведущими адвокатами, сотрудниками международной юридической компании «Hogan Lowells» был проведен сравнительный анализ нормативно-правовых документов, регулирующих оборот ЛС всех КПП (наркотических – анальгетиков, психотропных – транквилизаторов и др. медикаментов), которые назначают врачи при хроническом болевом синдроме в Англии, Германии, Польше, США и России. Результаты анализа показали, что в странах существует серьезные различия, связанные со сроками действия рецепта на отпуск наркотических ЛС. Так, в США рецепт действует 60 дней, при этом врач может выписывать рецепт, чтобы создать запас медикаментов на срок до 90 дней; в Англии – 28 дней, и можно выписывать 30-дневный запас; в Германии – 7 дней; в Польше – 14 дней; в России – 5 дней. При этом в названных странах (кроме РФ) отсутствует понятие предельной разовой дозы, как и нет необходимости в коллегиальном назначении наркотического анальгетика [51]. В дальнейшем на основании изучения соответствующих приказов, регламентирующих сроки действия рецептов на НЛС, установлено: в Украине срок действия рецепта ф-3 составляет 10 дней (п.3 приказа МЗ Украины от 19.07.2005 г. №360), в России – 15 дней (п. 4 в. ФЗ от 31.12.2014 №501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах») [26, 49]. Поэтому авторами предлагается внесение изменений в соответствующие регулятивные документы относительно увеличения срока действия рецептов на НЛС до 45 дней (табл.1), что даст возможность повысить уровень доступности НЛС для пациентов, страдающих болями различного генеза.

По инициативе МЗ РФ для облегчения мучений лиц, страдающих хроническим болевым синдромом, Государственной Думой РФ принят федеральный закон 12.12.2014 г., согласно которому срок действия рецептов на НЛС продлен с 5 до 15 дней [6, 49]. При этом медикаменты граждане смогут получать не только в аптеках, но и в медицинских учреждениях и их структурных подразделениях, расположенных

в сельской местности, где отсутствуют аптечные предприятия.

Также немаловажным является вопрос о выполнении прокурорского контроля за соблюдением и правильным использованием законов должностными лицами лечебных учреждений в Украине (Закон Украины «О Прокуратуре») и России (Федеральный Закон «О Прокуратуре Российской Федерации») при обеспечении права больного на доступ к обороту НЛС [14, 48]. В случае выявления нарушений закона, прокурор в границах своей компетенции имеет следующие права: вносит представления; в установленном законом порядке инициировать привлечение лиц к дисциплинарной, административной ответственности; составлять протокол об административном правонарушении и начинать досудебное расследование; обращаться в суд в предусмотренных законом случаях.

По нашему мнению, необходимо отметить, что пациенты, получающие качественную, своевременную и эффективную медицинскую, фармацевтическую и юридическую помощь, не склонны к АП. В связи с этим при повышении квалификации важно разъяснять сотрудникам сферы здравоохранения, что в Украине и России предусмотрена уголовная ответственность за неоказание помощи больному (ст.124 УК РФ) и ненадлежащее выполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником (ст.140 УК Украины), оставление в опасности (ст. 125 УК РФ, ст. 130 УК Украины), доведение до самоубийства (ст.110 УК РФ, ст.120 УК Украины). С целью профилактики суицидов, как отмечает Гичун В. С. на необходимо постоянное проведение профилактических и психогигиенических мероприятий среди личного состава внутренних войск МВД [5]. Как уже говорилось выше, А. Старченко настаивает на рассмотрении такой статьи Уголовного Кодекса как «Доведение до самоубийства». Поэтому мы считаем необходимым внести некоторые коррективы в данную статью (табл.3,4), с указанием именно той категории больных, которой необходима длительная паллиативная помощь. Следует отметить, что в Украине ненадлежащее исполнение врачом, провизором или другим медицинским работником своих обязанностей перед пациентом, регламенти-

руется ст.140 УК Украины, в России – ст.124 УК РФ [22, 23, 40].

Наше мнение разделяет Мудренко И.Г., которая в рамках межотраслевой комплексной программы «Здоровье нации» для граждан Украины предлагает укомплектовать должностями врачей-психотерапевтов и медицинских психологов ЦРБ, ЛПУ и специализированные учреждения здравоохранения, что приведет к предотвращению самоубийств [25, 31].

Несвоевременная доступность НЛС для пациентов, страдающих болями различного генеза, вследствие «врачебных ошибок», халатности и невежественного отношения медперсонала, приводит к уголовно-правовым последствиям. Для прекращения бюрократизации этого процесса необходимо внести изменения в ряд законодательных актов. Для защиты прав пациента на доступность для пациентов, страдающих болями различного генеза, жизненно важных обезболивающих ЛС, необходимо поднять уровень ответственности врачей и провизоров, что обеспечит адекватную ответственность их перед пациентами путем внесения дополнительной части 3 в статью 140 УК Украины, а также в часть 1 статьи 120 УК Украины: «отказ от выписки рецепта, что обострило страдания и боли» (табл. 2). Для усиления ответственности врачей: внести в часть 1 статьи 124 УК РФ «необоснованный отказ врача в выписке рецепта на обезболивающие ЛС, необоснованный отказ провизора в отпуске больному по рецепту врача лекарственного средства» (табл. 3).

Также мы считаем необходимым, адвокатам, должностным лицам МЗ, МВД, ФСКН и Генпрокуратуры Украины и России инициировать проведение Пленумов Верховного Суда Украины «О судебной практике в делах о преступлениях против жизни и здоровья» и России «О применении судами гражданского законодательства, регулирующего отношения по обязательствам вследствие причинения вреда жизни или здоровью гражданина» по вопросам ненадлежащего исполнения медицинскими или фармацевтическими работниками своих профессиональных обязанностей, доведения до самоубийства, оставление в опасности в контексте случаев суицидального поведения и АП у пациентов онкологического профиля и других пациентов, страдающих продолжительными болями различного генеза.



Таблица 1

**Предлагаемые редакционные изменения  
в приказы МЗ Украины и России,  
регулирующие отпуск ЛС по рецептам врачей**

Table 1

**The proposed amendments to the orders  
of the Ministry of Health of Ukraine and Russia regulating disposal  
of drugs prescribed by doctors**

Украина	РФ	Законодательные инициативы
Приказ МЗ Украины от 19.07.2005 г. №360 «Об утверждении Правил выписывания рецептов...»	ФЗ от 31.12.2014 №501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "О наркотических средствах и психотропных веществах»	Внести следующие редакционные изменения:
<p>3. Срок действия Рецепта</p> <p>3.1. Рецепты на лекарственные средства, выписанные на рецептурных бланках ф-1, действительны в течение одного месяца с дня выписки, а на специальных рецептурных бланках ф-3 – в течение 10 дней с дня выписки.</p>	<p>4. в) пункт 6 изложить в следующей редакции:</p> <p>«6. Аптечным организациям, медицинским организациям и обособленным подразделениям медицинских организаций, расположенным в сельских населенных пунктах и удаленных от населенных пунктов местностях, в которых отсутствуют аптечные организации, запрещается отпускать наркотические лекарственные препараты и психотропных лекарственных препараты, внесенные в Список II, по рецептам выписанным более пятнадцати дней назад».</p>	<p>1. В п.3 Приказа МЗ Украины от 19.07.2005 г. №360: «...на специальных рецептурных бланках ф-3 – в течении сорока пяти дней с дня выписки»</p> <p>2. В п. 6 ФЗ от 31.12.2014 г. №501-ФЗ: «6. Аптечным организациям, медицинским организациям и обособленным подразделениям медицинских организаций, расположенным в сельских населенных пунктах и удаленных от населенных пунктов местностях, в которых отсутствуют аптечные организации, запрещается отпускать наркотические лекарственные препараты и психотропных лекарственных препараты, внесенные в Список II, по рецептам выписанным более сорока пяти дней назад».</p>

Таблица 2

**Редакционные изменения в УК Украины**

Table 2

**Amendments to the Criminal Code of Ukraine**

УК Украины. Статья 140. Ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником	Законодательная инициатива. Внести следующие редакционные изменения:
1. Неисполнение или ненадлежащее исполнение медицинским или фармацевтическим работником своих профессиональных обязанностей вследствие небрежного или недобросовестного к ним отношения, если это привело к тяжелым последствиям для больного, – наказывается лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до пяти лет или исправительными работами на срок до двух лет, или ограничением свободы на срок до двух лет, или лишением свободы на тот же срок.	
2. То же деяние, если оно повлекло тяжкие последствия для несовершеннолетнего, – наказывается ограничением свободы на срок до пяти лет или лишением свободы на срок до трех лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет.	
	3. То же деяние, вследствие небрежного или недобросовестного выполнения своих профессиональных обязанностей медицинским или фармацевтическим работником, сопряженное с необоснованным отказом врача от выписки рецепта, или отпуском провизором по рецепту врача лекарственного средства, если это повлекло смерть больного, – наказывается лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до пяти лет или исправительными работами на срок до пяти лет, или ограничением свободы на срок от двух до пяти лет, или лишением свободы на тот же срок, и с конфискацией имущества.

<b>Статья 120. Доведение до самоубийства</b>	
ч.1. Доведение лица до самоубийства или до покушения на самоубийство, что является следствием жестокого с ним обращения, шантажа, принуждения к противоправным действиям или систематического унижения его человеческого достоинства, – наказывается ограничением свободы на срок до трех лет или лишением свободы на тот же срок.	ч.1. Доведение лица до самоубийства или до покушения на самоубийство, что является следствием жестокого с ним обращения, отказ от выписки рецепта, что обострило страдания и боли, шантажа, принуждения к противоправным действиям или систематического унижения его человеческого достоинства, – наказывается ограничением свободы на срок до трех лет или лишением свободы на тот же срок.
ч.2. То же деяние, совершенное в отношении лица, находящегося в материальной или иной зависимости от виновного, или в отношении двух или более лиц, – наказывается ограничением свободы на срок до пяти лет или лишением свободы на тот же срок.	
ч.3. Деяние, предусмотренное частями первой или второй настоящей статьи, если оно было совершено в отношении несовершеннолетнего, – наказывается лишением свободы на срок от семи до десяти лет.	

Таблица 3

**Редакционные изменения в УК РФ**

Table 3

**Amendments to the Criminal Code**

УК РФ. Статья 124. Неоказание помощи больному	Законодательная инициатива. Внести следующие редакционные изменения:
1. Неоказание помощи больному без уважительных причин лицом, обязанным ее оказывать в соответствии с законом или со специальным правилом, если это повлекло по неосторожности причинение средней тяжести вреда здоровью больного, -наказывается штрафом в размере до сорока тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период до трех месяцев, либо обязательными работами на срок до трехсот шестидесяти часов, либо исправительными работами на срок до одного года, либо арестом на срок до четырех месяцев.	1. Неоказание помощи больному, без уважительных причин лицом, обязанным ее оказывать в соответствии с законом или со специальным правилом, необоснованный отказ врача в выписке рецепта на обезболивающие ЛС, необоснованный отказ провизора в отпуске больному по рецепту врача лекарственного средства если это повлекло по неосторожности причинение средней тяжести вреда здоровью больного, наказывается штрафом в размере до сорока тысяч рублей или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период до трех месяцев, либо обязательными работами на срок до трехсот шестидесяти часов, либо исправительными работами на срок до одного года, либо арестом на срок до четырех месяцев.

2. То же деяние, если оно повлекло по неосторожности смерть больного либо причинение тяжкого вреда его здоровью, – наказывается принудительными работами на срок до четырех лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового либо лишением свободы на срок до четырех лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до трех лет или без такового.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что судебно-фармацевтические исследования являются составной частью государственной концепции, направленной на противодействие наркотизации населения Украины и России и повышения уровня доступности наркотических анальгетиков для пациентов, страдающих хроническими болями. В ходе исследований было выяснено, что наблюдается высокий уровень смертности, который находится в причинно-следственных связях с непереносимыми болями вследствие онкологических расстройств здоровья и низким

уровнем доступности НЛС для пациентов. Подтвержден низкий уровень доступности в Украине и России НЛС для пациентов на примере потребления ЛС морфин, в отличие от США и стран ЕС. Обоснована необходимость усовершенствования законов и нормативно-правовых актов, регулирующих оборот НЛС в России и Украине (в части повышения уровня доступности таких ЛС с одновременным упрощением процедуры выписки рецептов, продлением их сроков действия, повышением уровня ответственности врачей за выписывание рецептов).

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Богданов В. Боль // Российская газета, 2014 г. URL: <http://www.aptekguild.ru/press?id=246>.
2. В Москве покончил с собой отставной генерал ГРУ Гудков, измученный болями в ногах // NEWSru.com, 2014 г. URL: <http://www.newsru.com/russia/08jun2014/generaldead.html>
3. Волконский Ю.К., Волконская Е.К. Правовые и социально-нравственные основы политико-правовых связей личности и государства // Научные ведомости БелГУ. Серия Философия. Социология. Право. 2014. №16 (187) Вып. 29. С.119-122.
4. Всеобщая декларация прав человека. Принята резолюцией 217 А (III) Генеральной Ассамблеи ООН от 10.12.1948 г. // Официальный сайт ООН, 2015 г. URL: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/declhr](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr)
5. Гичун В. С. Аутоагрессивное поведение у военнослужащих внутренних войск МВД Украины (причины, механизмы, профилактика). Авторефер. дис. на получение научной степени доктора медицинских наук. Харьков, 2007.
6. Госдума приняла законопроект, упрощающий доступ пациентов к обезболивающим наркотическим препаратам// РОСБАЛТ, 2014 г. URL: <http://www.rosbalt.ru/main/2014/12/12/1348083.html>
7. Губский Ю.И. Морфин для онкобольных в Украине // Всеукраинский онкологический портал, 2012. URL: <http://oncoportal.net/novosti/morfin-dlya-onkobolnih-v-ukraine.html>.
8. Демина О. О. Клинико-психопатологические особенности суицидального поведения при острой реакции на стресс // Украинский вестник психоневрологии. 2002. Т. 10, вып.1 (30). С.116-117.

9. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками, о наличии психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских и научных целей // ООН:МККН, Нью-Йорк. 2011 г. С.75-80.
10. Европейская база данных «Здоровье для Всех» // Европейское региональное бюро ВООЗ, 2014г. URL: [http://data.euro.who.int/hfad/shell\\_ru.html](http://data.euro.who.int/hfad/shell_ru.html)
11. Единая конвенция о наркотических средствах 1961 года с поправками, внесенными в нее в соответствии с Протоколом о поправках к Единой конвенции о наркотических веществах 1961 года Нью-Йорк, 30.03.1961 г. // «Бюллетень международных договоров», 2000, № 8, С. 15 – 50.
12. Ерамова И., Матич С., Мюнз М. Предоставление паллиативной помощи людям, живущим с ВИЧ/СПИДом// Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ: 2006. 47с.
13. За две недели в Москве покончили с собой восемь больных раком // Interfax.ru, 2014 г. URL: <http://www.interfax.ru/moscow/367219>
14. Закон Украины «О прокуратуре». Ведомости Верховной Рады Украины, 1991. № 53.
15. Закон Украины «Про ратификацию Конвенции о защите прав человека и основополагающих свобод 1950 года, Первого протокола и протоколов N 2, 4, 7 и 11 к Конвенции». Ведомости Верховной Рады Украины, 1997. № 40.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)// Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МЗ РФ в составе ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России (РЦИТЭО). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 250 с.
17. Компоненты спайсов включены в перечень запрещенных веществ // Российская газета, 2014. URL: <http://www.rg.ru/2014/12/13/spice-anons.html>.
18. Конвенция о психотропных веществах, Вена, 1971 г. URL: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/substances1971.pdf](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/substances1971.pdf).
19. Конвенция ООН о борьбе против незаконного оборота наркотических средств и психотропных веществ, 1988. URL: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/illicit\\_drugs.pdf](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/illicit_drugs.pdf)
20. Конституция РФ. Принята всенародным голосованием 12.12.1993 г. М.:Эскмо, 2013. 63с.
21. Конституция Украины от 28 июня 1996 года // Ведомости Верховной Рады Украины. 1996. № 30.
22. Криминальный Кодекс Украины. Ведомости Верховной Рады Украины, 2001. №25-26. Ст.131.
23. Криминальный Кодекс Украины: Научно-практический комментарий / Баулин Ю. В., Борисов В. И., Гавриш С. Б. и др.; Под общ. ред. В. В. Сташиса, В. Я. Таця. К.: Концерн “Издательский Дом “Ин Юре”, 2003. 1196 с.
24. Мнушко З.Н., Дихтярева Н.М. Менеджмент и маркетинг в фармации. Ч. II. Маркетинг в фармации: учеб. для студентов вузов. — 2-е изд. / Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. 536 с.
25. Мудренко И. Г.. Анализ суицидов среди населения Сумской области в 2004—2008 годах // Украинский вестник психоневрологии. 2009. Том 17, вып. 2 (59) С.44-47.
26. Приказ МЗ Украины от 19.07.2005 г. №360 «Об утверждении Правил выписывания рецептов и требований-заказов на лекарственные средства и изделия медицинского назначения, Порядка отпуска лекарственных средств и изделий медицинского назначения из аптек и их структурных подразделений, Инструкции о порядке хранения, учета и уничтожения рецептурных бланков и требований заказов» // Официальный вестник Украины. 2005. № 29.
27. Онкобольной мужчина покончил жизнь самоубийством из-за недоступности обезболивающих лекарств // Sensor.net.ua, 2013 г. URL: <http://levoradikal.ru/archives/9778>

28. Особенности формирования и превенции суицидального поведения в закрытых коллективах / Битенский В. С., Пахмурный В. А., Олешко А. А., Шестакова М.В., Айварджи Т.К., Годлевский А.Г. // Украинський журнал Вісник психічного здоров'я: 1999. №3. С. 22-25.
29. Пичугина Е. Срок действия рецептов на наркотические лекарства хотят продлить до 30 дней // ЗАО «Редакция газеты «Московский Комсомолец» Электронное периодическое издание «МК.ru», 2014. URL: <http://www.mk.ru/social/health/article/2014/03/31/1006532-srok-deystviya-retseptov-na-narkoticheskie-lekarstva-hotyat-prodlit-do-30-dney.html>
30. Постановление Правительства РФ от 15.04.2014 N 299 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Противодействие незаконному обороту наркотиков» // «Собрание законодательства РФ», 2014, N 18 (часть I).
31. Программа «Здоровье Слобожанщины» требует дополнительных финансовых ресурсов // Официальный сайт Харьковской областной государственной администрации, 2014 г. URL: <http://kharkivoda.gov.ua/uk/news/view/id/22663>
32. Рабочая программа по дисциплине «Судебная фармация» для специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация / Шаповалова В. О., Петренко В. А., Шаповалов В. В. (мл.), Шаповалов В. В., Васина Ю. В., Абросимов О. С., Малинина Н. Г., Мовсисян А. Г. 2011. 11 с.
33. Распоряжение Кабинета Министров Украины от 22.11.2010 № 2140-р «Об утверждении плана мероприятий относительно выполнения Концепции реализации государственной политики в сфере противодействия распространению наркомании, борьбы с незаконным оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров на 2011-2015 года» // Правительственный курьер. 2010. № 230.
34. Распоряжение Кабинета Министров Украины от 28.08.2013 № 735-р «Об одобрении Стратегии государственной политики от-носительно наркотиков на период до 2020 года» // Официальный вестник Украины. 2013. № 76. С. 270.
35. Сафронов Е., Резник И. Уход по собственному желанию// ЗАО «Газета.Ру», 2014. URL: <http://www.gazeta.ru/social/2014/03/26/5964873.shtml>
36. Тарасов А. Прошу никого не винить, кроме Минздрава и правительства // Новая газета, 2014. URL: <http://www.novayagazeta.ru/society/62238.html>
37. Тацкий В. Я. «Переднее слово» к Материалам международной научно-практической конференции «Наука криминального права в системе междисциплинарных связей» // Материалы междунар. науч.-практ. конф., 2014 / редкол.: В.Я. Тацкий (гл. ред.), В. И. Борисов и др. СПб Харьков, 2014. 536 с.
38. Тацкий В. Я. Права человека и гражданина как основа усовершенствования законодательства Украины как основа усовершенствования законодательства Украины // Проблемы законности: Респ. межведом. науч. сб. отв. ред. В. Я Тацкий. – Х.: Нац. юрид. акад. 2009. Вып. 100. С. 6–17.
39. Тонков Е.Е. Доверие населения к государству – необходимое условие эффективного противодействия преступности // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Философия. Социология. Право). – 2007. – № 2(33). – С.139-149.
40. Уголовный Кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ (ред. от 31.12.2014) (с изм. и доп., вступ. в силу с 23.01.2015) / «Собрание законодательства РФ», 1996. № 25.
41. Указ Президента Российской Федерации № 690 от 9.06.2010 «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года» // «РГ» – Федеральный выпуск. 2010. №5207.
42. Указ Президента РФ от 18.10.2007 г. № 1374 «О дополнительных мерах по противодействию незаконному обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» // Управление ФСКН России по Новосибирской области. 2007. № 137.

43. Украина – вторая в Европе по темпам распространения рака // Портал о здоровье Healthinfo, 2015. URL: <http://healthinfo.ua/articles/aktivn-otdh/7590>
44. Унифицированные программы по фармацевтическому и медицинскому праву (фармацевтического, медицинского законодательства, судебной фармации та доказательной фармации) / Шаповалов В.В., Шаповалов В.В. (мл.), Шаповалова В.А. и др. Х.: Фактор, 2012. 100 с.
45. Усенко О.И.. Проблемы доступности наркотических анальгетиков для лечения хронического болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных, 2010. URL: <http://www.pallcare.ru/ru/?id=1265443043&p=news>
46. Фармацевтическое законодательство: учебн. пос. с грифом МОН Украины (серия: Фармацевтическое право) / Шаповалова В.А., Шаповалов В.В., Халин М.М., Шаповалов В.В. (мл.), Бондаренко В.В., Никонов М.М., Васина Ю.В., Петренко В.А. – [2-е изд.]. Х., 2010. 142 с.
47. Федеральный закон от 30 марта 1998 г. N 54-ФЗ «О ратификации Конвенции о защите прав человека и основных свобод и Протоколов к ней». Собрание законодательства Российской Федерации от 6.04.1998 г. № 14.
48. ФЗ «О прокуратуре РФ» №2202-1 от 17.01.1992 г. // Ведомости Съезда народных депутатов Российской Федерации и Верховного Совета Российской Федерации, 1992 г. № 8.
49. ФЗ от 31.12.2014 №501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» // Официальный интернет-портал правовой информации. 2014 г.
50. Хаустова Е.А. Самоубийства и бытовая смертность в Украине: итоги 2012 года // Украинский вестник психоневрологии. 2013. Том 21, вып. 4(77) С. 12-18.
51. Чистякова Е. К нашумевшей трагедии // Живой журнал, 2014. URL: <http://chistyakova.livejournal.com/1135309.html>
52. Что поможет остановить самоубийства онкологических больных?// Новый пенсионер, 2014 г. [http://www.pencioner.ru/news/detail/be\\_healthy/CHto-pomozhet-ostanovit-samoubijstva-onkologicheskikh](http://www.pencioner.ru/news/detail/be_healthy/CHto-pomozhet-ostanovit-samoubijstva-onkologicheskikh)
53. Шаповалов В. В. Судебно-фармацевтическое изучение уровня борьбы с современной наркотической угрозой для России и Украины / В. В. Шаповалов // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Философия. Социология. Право). 2014. № 2 (173), вып. 27. С. 144–156.
54. Development of algorithms forensic training pharmaceutical seizures from illegal substance as an element of patient protection / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Shuvera E.V. // URL: European Applied Sciences. – 2013. Vol. 2, № 5. P. 197–199.
55. Forensic and pharmaceutical risks: inadequate performance of professional duties by the medical or pharmaceutical officer, that hindering medical supply of the preferential contingent based on the pharmaceutical law / Shapovalov V. V. (Jr.), Shapovalov V. V., Shapovalova V.O., Rogozhnikova O. V. // Theory and Practice of law: electronic periodical, 2014. Vol. 2 (6). URL: [http://nauka.jur-academy.kharkov.ua/download/el\\_zbirnik/2.2014/34.pdf](http://nauka.jur-academy.kharkov.ua/download/el_zbirnik/2.2014/34.pdf).
56. Principles of state policy in the forensic and pharmaceutical study of the problem of preferential medical supply to cancer patients with comorbid drug dependence based on the pharmaceutical law / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Rogozhnikova O.V. // Electronic publication Sworld 1-12, 2014. URL: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/veterinary-medicine-and-pharmaceuticals-314/the-technology-of-medicine-and-organization-of-pharmacy-314/22931-314-137>
57. The problem of turnover of the psychoactive substance alcohol: abuse, consequences, countermeasures / V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), A.A. Osintseva // Research result. ISSN 2313-8955. 2014. Vol. 1, №2 (2). P. 45–51. (Medicine and Pharmacy Series). URL: <http://www.belsu-research-result.ru/images/issue2/pharmacy/pharmacy.pdf>.

**REFERENCES:**

1. Bogdanov V. Pain. // Rossijskaja Gazeta, 2014. URL: <http://www.aptekguild.ru/press?id=246>.
2. In Moscow a Retired General of GRU Gudkov Commits Suicide Exhausted by Pain in Legs // NEWSru.com, 2014. URL: <http://www.newsru.com/russia/08jun2014/generaldead.html>.
3. Volkonskij Ju.K., Volkonskaja E.K. Legal and Socio-moral Foundations of Political and Legal Rights of the Individual and the State // Nauchnye vedomosti BelGU. Serija Filosofija. Sociologija. Pravo. 2014. №16 (187) Вып. 29. Pp.119-122.
4. The Universal Declaration of Human Rights. Adopted by Resolution 217 A (III) of the UN General Assembly 10.12.1948. // Oficial'nyj sajt OON, 2015. URL: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/declhr](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/declhr).
5. Gichun V. S. Autoaggressive Behavior of Soldiers of the Interior Ministry of Ukraine (causes, mechanisms, prevention). Avtorefer. dis. na zdobuttja naukovog ostupenja doktora medichnih nauk. Harkiv, 2007.
6. The State Duma Adopts a Bill that Simplifies Access of Patients to Pain Narcotic Drugs // ROSBALT, 2014. URL: <http://www.rosbalt.ru/main/2014/12/12/1348083.html>.
7. Gubskij Ju.I. Morphine for Cancer patients in UKRAINE // Vseukrainskij onkologicheskij portal, 2012. URL: <http://oncoportal.net/novosti/morfin-dlya-onkobolnih-v-ukraine.html>.
8. Demina O. O. Clinico-psychopathological Features of Suicidal Behavior in Acute Stress Reactions // Ukraïns'kij visnik psihonevrologii. 2002. T. 10, vip.1 (30). Pp.116-117.
9. The Report of the International Committee on Drug Control on the Availability of Psychoactive Drugs under. International Control: Ensuring Adequate Access to Medical and Scientific Purposes // OON:MKKN, N'ju-Jork. 2011. Pp.75-80.
10. The Health for all European Database // Evropejskoe regional'noe bjuro VOOZ, 2014. URL: [http://data.euro.who.int/hfad/shell\\_ru.html](http://data.euro.who.int/hfad/shell_ru.html).
11. The Single Convention on Narcotic Drugs, 1961, as amended by the Protocol on Amending the Single Convention on Narcotic Drugs, 1961 New York, 30.03.1961. // "Bjulleten' mezhdunarodnyh dogovorov", 2000, № 8. Pp. 15-50.
12. Eramova I., Matich S., Mjnz M. Palliative Care for People Living with HIV / AIDS // Klinicheskij protokol dlja Evropejskogo regiona VOZ: 2006. 47 p.
13. Eight Cancer Patients Commit Suicide in Moscow over Two Weeks // Interfax.ru, 2014. URL: <http://www.interfax.ru/moscow/367219>.
14. Law of Ukraine "On Prosecution". Vidomosti Verhovnoï Radi Ukraïni, 1991. № 53.
15. The Law of Ukraine "On ratification of the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms of 1950, the First Protocol and Protocols N 2, 4, 7 and 11 of the Convention". Vidomosti Verhovnoï Radi Ukraïni, 1997. № 40.
16. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant Neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality) // Rossijskij Centr informacionnyh tehnologij i jepidemiologicheskikh issledovanij v oblasti onkologii MZ RF v sostave FGBU «Moskovskij nauchno-issledovatel'skij onkologicheskij institut im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii (RCITJeO). M.: FGBU «MNIOI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014. 250 p.
17. Components of Spices Added to the List of Banned Substances // Rossijskaja gazeta, 2014. URL: <http://www.rg.ru/2014/12/13/spice-ans.html>.
18. The Convention on Psychotropic Substances, Vienna, 1971. URL: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/substances1971.pdf](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/substances1971.pdf).
19. The United Nations Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988. URL: [http://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/illicit\\_drugs.pdf](http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/illicit_drugs.pdf)
20. The Constitution of the Russian Federation. Adopted by popular vote 12.12.1993. M.:Jeskm, 2013. 63 p.
21. The Constitution of Ukraine of June 28, 1996 // Vidomosti Verhovnoï Radi. 1996. № 30.
22. The Criminal Code of Ukraine. Vidomosti Verhovnoï Radi Ukraïni, 2001. №25-26. St.131.
23. The Criminal Code of Ukraine: Scientific and Practical Comment / Baulin Ju. V., Borisov V. I., Gavrish S. B. ta in.; Za zag. red. V. V. Stash-



- isa, V. Ja. Tacija. K.: Koncern "VidavnichijDim "In Jure", 2003. 1196 p.
24. Mnushko Z.N., Dihtyareva N.M. Management and Marketing in Pharmacy. Part II. Marketing in Pharmacy: Proc. for university students. – 2-e izd. / Har'kov: Izd-vo NFaU: Zolotye strani- cy, 2008. 536 p.
  25. Mudrenko I. G. Analysis of Suicides among the Population of Sumy Region in 2004-2008 // Ukraïns'kij visnik psihonevrologii. 2009. Tom 17, vip. 2 (59) Pp.44-47.
  26. MOH Ukraine of 19.07.2005. №360 «On Ap- proval of Writing prescriptions and Require- ments, Orders for Drugs and Medical Products Procedure Dispensing of Medicines and Medi- cal Products in Pharmacies and their Structural Units, Storage Instructions on the Procedure, Inventory and Disposal of Prescription Forms and Requirements of Orders“ // Oficijnij visnik Ukraïni. 2005. № 29.
  27. Cancer Patient committs suicide because of Un- availability of Painkillers // Sensor.net.ua, 2013. URL: <http://levoradikal.ru/archives/9778>
  28. The Problems of Formation and Prevention of Suicidal Behavior in Closed Collectives / Bitenskiy V. S., Pahmurnyj V. A., Oleshko A. A., Shestakova M.V., Ajvardzhi T.K., Godlevskij A.G. // Ukraïns'kij zhurnal Visnik psihichnogo zdorov'ja: 1999. №3. Pp. 22-25.
  29. Pichugina E. The Validity of Prescriptions for Nar- cotic Drugs are to be Extended to 30 days // ZAO "Redakcija gazety "Moskovskij Komsomolec" Jelektronnoe periodicheskoe izdanie «MK.ru», 2014. URL: <http://www.mk.ru/social/health/article/2014/03/31/1006532-srok-deystviya-retseptov-na-narkoticheskie-lekarstva-hotyat-prodlit-do-30-dney.html>.
  30. Government Decree of 15.04.2014 N 299 "On Approval of the State Program of the Russian Federation" Combating Drug Trafficking" // "Sobranie zakonodatel'stva RF", 2014, № 18 (chast' I).
  31. The Health of Slobozhanshchina Program Re- quires more Financial Resources // Oficial'nyj sajt Har'kovskoj oblastnoj gosudarstvennoj ad- ministracii, 2014. URL: <http://kharkivoda.gov.ua/uk/news/view/id/22663>.
  32. The Work Program on the Subject "Forensic Pharmacy" for specialty 15.00.01 – Drug tech- nology, organization of pharmacy and pharma- cy court / Shapovalova V. O., Petrenko V. O., Shapovalov V. V. (mol.), Shapovalov V. V., Vasina Ju. V., Abrosimov O. S., Malinina N. G., Movsisjan A. G. 2011. 11 p.
  33. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 22.11.2010 № 2140-r "On approval of a plan for the implementation of the Concept of state policy in the field of combating drug ad- diction, combating illicit trafficking in narcotic drugs, psychotropic substances and precursors for 2011-2015" // Urjadovij kur'er. 2010. № 230.
  34. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 28.08.2013 № 735-p "On approv- al strategy of drug policy for the period till 2020" // Oficijnij visnik Ukraïni. 2013. № 76. P. 270.
  35. Safronov E., Reznik I. For voluntary resigna- tion // ZAO «Gazeta.Ru», 2014. URL: <http://www.gazeta.ru/social/2014/03/26/5964873.shtml>.
  36. Tarasov A. I ask no one to blame but the Minis- try of Health and Government // Novaja gaze- ta, 2014. URL: <http://www.novayagazeta.ru/society/62238.html>.
  37. Tacij V. Ja. "Foreword" to the International Scientific and Practical Conference "Science Criminal Law System of Interdisciplinary Con- nections" // Materials Intern. scientific-practic. Conf., 2014/ redkol.: V.Ja. Tacij (gol. red.), V. I. Borisov ta in. SPb Harkiv, 2014. 536 p.
  38. Tacij V. Ja. Human Rights and Civil Rights as the Basis for Improving the Legislation of Ukraine // Problemi zakonnosti: Resp. mizh- vidom. nauk. zb. vidp. red. V. Ja Tacij. – H.: Nac. jurid. akad. 2009. Vip. 100. Pp. 6-17.
  39. Tonkov E.E. Public Confidence in the State – a Necessary Condition for an Effective Response to Crime // Nauchnye vedomosti. 2007. № 2(33). Pp.139-149.
  40. The Criminal Code of the Russian Federation of 13.06.1996 № 63-FZ (ed. By 31.12.2014) (rev. And ext., Joined. In force from 23.01.2015)/ "Sobranie zakonodatel'stva RF", 1996. № 25.
  41. Presidential Decree № 690 of 09.06.2010 "On approval of the Strategy of the state anti-drug policy of the Russian Federation until 2020" // "RG" – Federal'nyj vypusk. 2010. № 5207.

42. Presidential Decree of 18.10.2007, № 1374 “On additional measures to combat illicit trafficking of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors” // Upravlenie FSKN Rossii po Novosibirskoj oblasti. 2007. № 137.
43. Ukraine – the Second Country in Europe in Terms of the Spread of Cancer // Portal o zdorov'e Healthinfo, 2015. URL: <http://healthinfo.ua/articles/aktivn-otdh/7590>.
44. Uniform Application of the Pharmaceutical and Medical Law (pharmaceutical, medical law, forensic evidence-based pharmacy and pharmacy) / Shapovalov V.V., Shapovalov V.V. (mol.), Shapovalova V.O., Galacan O.V., Vasina Ju.V., Malinina N.G., Radionova V.O., Kurizheva O.O., Omel'chenko V.O., Lebedeva T.O., Movsisjan A.G. H.: Faktor, 2012. 100 p.
45. Usenko O.I. Problems of Availability of Narcotic Analgesics for the Treatment of Chronic Pain in Incurable Cancer Patients, 2010. URL: <http://www.pallcare.ru/ru/?id=1265443043&p=news>.
46. Pharmaceutical Legislation: teach. guidances. labeled with MES of Ukraine (series: Pharmaceutical Law) / Shapovalova V.O., Shapovalov V.V., Halin M.M., Shapovalov V.V. (ml.), Bondarenko V.V., Nikonov M.M., Vasina Ju.V., Petrenko V.O.. – [2-e vid.]. H., 2010. 142 p.
47. The Federal Law of March 30, 1998 N 54-FZ “On ratification of the Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms and its Protocols”. Sobranie zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii ot 6.04.1998. № 14.
48. The Federal Law “On the Procuracy of the Russian Federation» №2202-1 on 17.01.1992. // Vedomosti S#ezda narodnyh deputatov Rossijskoj Federacii i Verhovnogo Soveta Rossijskoj Federacii, 1992. № 8.
49. FZ of 31.12.2014 №501-FZ “On Amendments to the Federal Law” On Narcotic Drugs and Psychotropic Substances “ // Oficial'nyj internet-portal pravovoj informacii. 2014.
50. Haustova E.A. Suicides and Household Deaths in Ukraine: Results of 2012 // Ukrainskij vestnik psihonevrologii. 2013. Tom 21, vyp. 4(77) Pp. 12-18.
51. Chistjakova E. By the Sensational Tragedy // Zhivoj zhurnal, 2014. URL: <http://chistyakova.livejournal.com/1135309.html>
52. What will Help stop the Suicide of Cancer Patients? // Novyj pensioner, 2014. [http://www.pencioner.ru/news/detail/be\\_healthy/CHto-pomozhet-ostanovit-samoubijstva-onkologicheskikh](http://www.pencioner.ru/news/detail/be_healthy/CHto-pomozhet-ostanovit-samoubijstva-onkologicheskikh).
53. Shapovalov Valentin V., Shapovalov V. V., Shapovalova V. A., Rogozhnikova O. V. The Principles of the State Policy in the Pharmaceutical Forensic Study of the Preferential Medical Supply of Cancer Patients with Comorbid drug Dependence based PHARMACEUTICAL Law // Jelektronnoe izdanie Sworld 1-12, 2014. URL: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/veterinary-medicine-and-pharmaceuticals-314/the-technology-of-medicine-and-organization-of-pharmacy-314/22931-314-137>
54. Development of algorithms forensic training pharmaceutical seizures from illegal substance as an element of patient protection / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Shuvera E.V. // URL: European Applied Sciences. – 2013. Vol. 2, № 5. P. 197–199.
55. Shapovalov Valentin V., Shapovalov V. V., Shapovalova V. O., Rogozhnikova O. V. Judicial-pharmaceutical risks: inadequate to carry out medical or pharmaceutical worker, that interferes with medical supply privileged contingent based Pharmaceutical Law // Teorija i praktika pravoznavstva: jelektronnyj zhurnal, 2014. Vip. 2 (6) URL: [http://nauka.jur-academy.kharkov.ua/download/el\\_zbirnik/2.2014/34.pdf](http://nauka.jur-academy.kharkov.ua/download/el_zbirnik/2.2014/34.pdf).
56. Principles of state policy in the forensic and pharmaceutical study of the problem of preferential medical supply to cancer patients with comorbid drug dependence based on the pharmaceutical law / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalov V.V., Shapovalova V.A., Rogozhnikova O.V. // Electronic publication Sworld 1-12, 2014. URL: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/veterinary-medicine-and-pharmaceuticals-314/the-technology-of-medicine-and-organization-of-pharmacy-314/22931-314-137>
57. The problem of turnover of the psychoactive substance alcohol: abuse, consequences, countermeasures / V.V. Shapovalov, V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov (Jr.), A.A. Osintseva // Research result. ISSN 2313-8955. 2014. Vol. 1, №2 (2). P. 45–51. (Medicine and Pharmacy Series). URL: <http://www.belsu-research-result.ru/images/issue2/pharmacy/pharmacy.pdf>.

UDC 636.5.085.16: 577.164: 591.436

*Shaposhnikov A.A.,  
Khmyrov A.V.,  
Zakirova L.R.,  
Sidorenko L.L.*

**BLOOD INDICES OF BROILER-CHICKENS  
AFTER SUPPLEMENTING THEIR  
DIET WITH SOLUTIONS CONTAINING  
B-GROUP AND L-CARNITINE VITAMINS**

**Shaposhnikov Andrey Alexandrovich**, *Doctor of Biological Sciences, Professor*

Head of Department of Biochemistry Belgorod State National Research University  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; *E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru; phone: +7(4722)30-14-11*

**Khmyrov Aleksey Vladimirovich**, *PhD in Biological Sciences*

Head of the Veterinary Department of Belgorod Region, the Chief State Veterinary Inspector of  
Belgorod region; 22A 1-Michurinsky Lane, Belgorod, 308014, Russia,

*E-mail: veter@belgorod.com; phone: +7 (4722) 31-27-60*

**Zakirova Lyudmila Robertovna**, *PhD in Biological Sciences, Associate Professor*

Department of Biochemistry Belgorod State National Research University  
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; *E-mail: zakirova@bsu.edu.ru; phone: +7(4722)30-14-11*

**Sidorenko Lyubov Leonidovna**, *Postgraduate Student*

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

*E-mail: sidorenko\_l@bsu.edu.ru; phone: +7(4722)30-14-11*

## АБСТРАКТ

The authors present the research results of the influence of aqueous solution of calcium pantothenate, nicotinamide, cyanocobalamin, folacin and L-carnitine influence on the dynamics of morphological and biochemical blood indices of broiler-chickens in the condition of industrial technology of chicken raising.

**Key words:** broiler-chickens; diet, dietary supplement; erythrocytes and leucocytes; blood pigment; blood serum protein.

*А. А. Шапошников,  
А. В. Хмыров,  
Л. Р. Закирова,  
Л. Л. Сидоренко*

**ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЦЫПЛЯТ-  
БРОЙЛЕРОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ  
ВВЕДЕНИЯ В ИХ ДИЕТУ РАСТВОРА  
ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В И L-КАРНИТИНА**

**Шапошников Андрей Александрович**,

*доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии  
Белгородского государственного национального исследовательского университета,  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru, тел. +7(4722)30-14-11*

**Хмыров Алексей Владимирович**,

*кандидат биологических наук, начальник управления ветеринарии Белгородской области,  
главный государственный ветеринарный инспектор Белгородской области,  
308014, г. Белгород, 1-й Мичуринский пер., 22а, E-mail: veter@belgorod.com, тел. +7 (4722) 31-27-60*

**Закирова Людмила Робертовна**,

*кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии  
Белгородского государственного национального исследовательского университета,  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, E-mail: zakirova@bsu.edu.ru, тел. +7(4722)30-14-11*

**Сидоренко Любовь Леонидовна**, *аспирант*

*Белгородского государственного национального исследовательского университета,  
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, E-mail: sidorenko\_l@bsu.edu.ru, тел. +7(4722)30-14-11*

## АННОТАЦИЯ

Представлены результаты исследования влияния водного раствора кальция пантотената, никотинамида, цианокобаламина, фолиевой кислоты и L-карнитина на динамику морфологических и биохимических показателей крови цыплят-бройлеров в условиях промышленной технологии их выращивания.

**Ключевые слова:** цыплята-бройлеры, диета, биологически активная добавка, эритроциты и лейкоциты, гемоглобин, белки сыворотки крови.

**Relevance.** In the industrial poultry farming, which is connected to its isolation from the natural sources of feeding, vitamins, especially the vitamins of B-group, play an important role [3]. An attempt to understand the influence of vitamin and L-carnitine combination on broiler-chickens growth and evolution, the morphological and biochemical blood indices [1, 2, 4, 5] and on the base of this an opportunity to give a characteristics of metabolic processes in the poultry organism were taken for the first time [6, 7].

**The purpose of the work.** To fix a morphological and biochemical modifications of blood characteristics of intensively growing chickens using an aqueous solution of vitamins B-group and L-carnitine fluid (commercial preparation «Vitogon», produced by LLC «Belfarmacom», Russia).

**Materials and methods of the study.** The test was conducted on the broiler-chickens of the cross "Hubbard" in the period from 1 to 41 days of age. The experimental setup, feeding and used doses of the drug "Vigoton" in the diets of broilers are presented in Table 1.

The study of morphological and biochemical parameters of the birds' liver was determined

by standard techniques, using the equipment accredited in the testing laboratory at Belgorod State Agricultural University named after V. Gorin.

**The results of research.** It was revealed, that the concentration of erythrocytes and leucocytes, and hemoglobin contents of all groups of birds were within the physiological standard. On the 21<sup>st</sup> day of the experiment, under the influence of the drink preparation «Vitogon», the concentration of blood pigment in the second and fourth groups of chicken-broilers has become actually less in comparison with the birds in the control group (Table №1). These modifications from the biological point of view, are not significant, don't create problems in provision of tissues and organs with oxygen, and in eliminating CO<sub>2</sub> and hydrogen proton.

In the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>d</sup> groups of chickens, the concentration of blood pigment was actually 4.5 and 5.8 % less accordingly, in comparison with the control group. Besides, these distinctions are not significant and might be explained by unavoidable errors which occur in the receipt process of whole blood and realization of analytical procedures.

Table 1

### Hematological indices of broiler-chickens on the 21 and 41 days of growth (n=5)

Index	Age, days	Number of test group			
		1	2	3	4
Hemoglobin, g/l	21	91.7±1.41	87.2±0.58*	89.0±1.13	86.4±0.56*
	41	96.7±2.21	106.2±8.53	93.5±3.32	102.6±4.13
Erythrocyte, 10 <sup>12</sup> /l	21	2.8±0.28	2.7±0.18	2.3±0.14	2.2±0.10
	41	2.9±0.24	2.8±0.29	2.6±0.31	2.8±0.41
Leucocyte, 10 <sup>9</sup> /l	21	39.6±2.91	41.2±3.09	39.6±4.11	42.1±5.18
	41	39.8±5.21	40.1±7.11	40.1±4.99	41.4±3.80

Here and further on: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$

On the 41 day, the level of the blood pigment of broiler-chickens in the 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> groups was 9.8 and 6.1% higher in comparison with the control group accordingly. Despite the big difference, the true distinctions in this case were not detected.

The modification of the concentration of erythrocytes and leucocytes, as on the 21<sup>st</sup> and 41 days, doesn't significantly differ in the groups. The research results of some characteristics of the amino acid metabolism are listed in Table №2. The concentration of total protein of blood serum was

mostly on the same level in all broiler-chickens groups.

We should note, that using the «Vitogon» preparation has slightly increased the concentration of total protein and the level of albumen. It's well known, that serum albumin is an important source of amino acids, which is important for biosynthesis of muscle proteins. Taking into account the experimentally proven increase of body weight gain in the 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> groups of chickens, we may conclude that such modifications are a biochemical

base of the growth and improvement of development.

The discussion of obtained results regarding  $\gamma$ -globulin is always sophisticated, as its increase may be estimated dually: as an immunity strengthening or defense reaction on the action of different factors of the external environment (infections, inflammatory processes etc.) Nevertheless, we rec-

ognized the tendency of  $\gamma$ -globulin decrease in the blood serum of chickens in test groups. We also individually determined the concentration of Ig immunoglobulins, which was truly lower in chickens receiving «Vitogon». Thus, we may conclude that the preparation used in the study has immune-protective characteristics.

Table 2

### The concentration of serum proteins in the blood of chickens (n=5)

Index	Age, days	Number of test group			
		1	2	3	4
Total protein, g/l	21	39.2±0.31	40.8±0.49	41.1±0.31	42.0±0.70
	41	40.1±0.32	41.2±0.41	41.5±0.27	40.9±0.57
Fractions of total protein, %:					
albumen	21	40.6±1.39	42.1±1.21	41.9±0.98	42.0±1.56
	41	41.8±1.22	41.5±1.43	42.1±1.65	42.2±1.27
$\alpha$ -globulin	21	21.1±0.84	20.4±0.29	21.9±0.34	22.6±0.67
	41	23.3±0.69	21.7±0.71	22.7±0.66	22.9±1.05
$\beta$ -globulin, %	21	14.6±0.38	15.4±0.41	14.9±0.56	14.5±0.49
	41	14.8±0.69	17.2±0.51	15.3±0.98	13.6±0.70
$\gamma$ -globulin	21	23.7±0.99	22.1±1.03	21.3±0.67	20.9±0.79
	41	20.1±0.24	19.6±0.78	19.9±1.41	21.3±0.82
The coefficient of albumen/globulin	21	0.68	0.73	0.72	0.72
	41	0.72	0.71	0.73	0.73

**The conclusion.** The peroral use of calcium panteona, niacinamide, cyanocobalamin, folacin and L-carnitine («Vitogon» preparation) has a

positive influence on the processes of hematopoiesis and proteometabolism, which contribute to an intensive growth of broiler-chickens.

### REFERENCES:

- Davis C.Y. Effect of all-trans Retinol and Retinoic Acid Nutritive on the Immune System of Chicks / C. Y. Davis, I. L. Sell // 1. Nutr. 2003. Vol. 113. Pp.1914-1919.
- Khenning A. Mineral Substances, Vitamins, Biostimulants in Feeding of Agricultural Animals. Moscow: Kolos, 2010. 558 p.
- Valdman A.R., Surai P.F., Ionov I.A., Sakhatsky N.I. Vitamins in Animal Feed (Metabolism and Requirement). – Kharkov: publishing house: Original, 1993. 423 p.
- Vasilenko V.N., Makarova I.V. Hematologic Indices of Broiler-chickens after Using L-Carnitin in their Diet. / V.N. Vasilenko, I.V. Makarova // Poultry and poultry products. 2009. №1. Pp. 45-46.
- Maslyuk, A.N. The Effect of Different Doses of Ascorbic and Nicotinic Acids on Morphofunctional Parameters of the Males-broilers: Abstract dis. ... candidate of biol. Sciences. Ekaterinburg, 2007. 22 p.: ill.
- Bevzyuk V.N. Unconventional Feed and Enzyme Preparations in the Feed of Meat Poultry: Abstract dis. ... Dr. agricultural Sciences. settl. Persianovsky, 2005. 47 p.
- Mordakin V.N. Economic and Biological Characteristics of Broiler-chickens of "Smena-4" Cross Fed on Ascorbic, Citric and Fumaric Acids: Abstract dis. ... candidate of agricultural Sciences. Ryazan, 2006. 18 p.

UDC 616.126.42 – 007.251 – 073.432.19 – 053.8

*Zhuravlyova L.V.,  
Lopina N.A.,  
Kuznetsov I.V.,  
Lopin D.O.,  
Kramarenko I.A.,  
Sumanova I.A.*

**CLINICAL CASE OF ACUTE CHORD  
RUPTURE OF THE MITRAL VALVE  
POSTERIOR LEAFLET IN OLDER  
PATIENT WITH COMORBIDITIES**

**Zhuravlyova Larisa Volodymirivna,**

*MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine № 3,  
Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3,  
4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine, E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

**Lopina Nataliya Andreevna, Postgraduate Student,**

*Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3,  
4 Lenina Ave., Kharkov, 61022, Ukraine, E-mail: alamajor@yandex.ua*

**Kuznetsov Igor Volodymirovich,**

*MD, Head of Cardiology Department Kharkiv Regional Hospital,  
13 Pravda Ave., Kharkiv, 61058, Ukraine, E-mail: kuznetsov\_i\_v@mail.ru*

**Lopin Dmytro Oleksandrovich,**

*Doctor of Ultrasound Diagnostics Department,  
V.T. Zaicev Institute of General and Urgent Surgery,  
1 Balakireva Vjezd, Kharkiv, 61103, Ukraine, E-mail: doctorlopin@yandex.ru*

**Kramarenko Irina Anatolievna,**

*Head of Ultrasound Diagnostics Department,  
Kharkov Regional Hospital, 13 Pravda Ave., Kharkiv, 61058, Ukraine*

**Sumanova Irina Anatolievna,**

*Doctor of Ultrasound Diagnostics Department,  
V.T. Zaicev Institute of General and Urgent Surgery,  
1 Balakireva Vjezd, Kharkiv, 61103, Ukraine*

## АБСТРАКТ

The article describes the etiologic role of various factors such as chronic rheumatic heart disease, bacterial endocarditis, aortic valve stenosis, hypertension, coronary heart disease, including acute myocardial infarction, degenerative disease of the valves, connective tissue diseases, chest trauma, systemic lupus erythematosus, con-genital heart disease which leading to the mitral valve chords rupture, gives the current classification of the nosology and also features of manifestation and clinical course. The authors also described a clinical case of mitral valve posterior leaflet chord rupture in the patient with hypertension, ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease, which reflects all the stages of diagnostic search and the difficulties encountered in making the diagnosis. There were analyzed the basic concepts of medical and surgical treatment, features the choice of treatment strategy depending on the degree of mitral valve insufficiency.

**Key words:** chord rupture; congestive heart failure; mitral valve insufficiency.

УДК 616.126.42 – 007.251 – 073.432.19 – 053.8

*Журавлева Л.В.,  
Лопина Н.А.,  
Кузнецов И.В.,  
Лопин Д.А.,  
Крамаренко И.А.  
Суманова И.А.*

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ОТРЫВА ХОРДЫ ЗАДНЕЙ СТВОРКИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ С КОМОРБИДНОСТЬЮ**

**Журавлёва Лариса Владимировна,**

*д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины № 3  
Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 3,  
проспект Ленина 4, г. Харьков, 61022, Украина, E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

**Лопина Наталия Андреевна,**

*аспирант кафедры внутренней медицины № 3,  
Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 3,  
проспект Ленина 4, г. Харьков, 61022, Украина, E-mail: alatajor@yandex.ua*

**Кузнецов Игорь Владимирович,**

*к.м.н., заведующий кардиологическим отделением,  
КУОЗ «Харьковская областная клиническая больница –  
центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»,  
проспект Правды 13, г. Харьков, 61058, Украина, E-mail: kyznetsov\_i\_v@mail.ru*

**Лопин Дмитрий Александрович,**

*врач ультразвуковой диагностики,  
Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева, въезд Балакирева, 1, г. Харьков, 61103, Украина  
E-mail: doctorlopin@yandex.ru*

**Крамаренко Ирина Анатольевна,**

*заведующий отделением ультразвуковой диагностики,  
КУОЗ «Харьковская областная клиническая больница –  
центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»,  
проспект Правды 13, г. Харьков, 61058, Украина*

**Суманова Ирина Анатольевна,**

*врач ультразвуковой диагностики,  
Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева, въезд Балакирева, 1, г. Харьков, 61103, Украина*

## Аннотация

В статье рассмотрена этиологическая роль различных факторов возникновения отрыва хорды митрального клапана таких как хроническая ревматическая болезнь сердца, бактериальный эндокардит, стеноз клапана аорты, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, в том числе острый инфаркт миокарда, дегенеративная болезнь клапанов, заболевания соединительной ткани, травма грудной клетки, системная красная волчанка, врожденные пороки сердца, приведена существующая классификация данной нозологии, а также особенности манифестации и клинического течения. Также описан клинический случай отрыва хорды задней створки митрального клапана у пациента с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью лёгких, отражающий все этапы диагностического поиска и трудности, возникшие при постановке диагноза, проанализированы основные концепции медикаментозного и оперативного лечения, особенности выбора лечебной тактики в зависимости от степени недостаточности митрального клапана.

**Ключевые слова:** отрыв хорды; сердечная недостаточность; недостаточность митрального клапана.

## Introduction

The rupture of the chordae tendineae of the mitral valve was first described by Corvisart in 1806 in patient with endocarditis. Since that time, there have been described many cases of chords ruptures and related to it severe mitral regurgitation and progression of heart failure [9, 573; 10, 253]. Chordal rupture complicate chronic rheumatic valvular disease (mostly during the chronic stage) [1, 134; 6, 121], bacterial endocarditis on both normal and rheumatic valves [2, 297; 6, 121], degenerative mitral valve disease, ischemic heart disease, acute myocardial infarction, non-mitral heart and valvular abnormalities (such as aortic stenosis and aortic

regurgitation), it may be in patients with systolic hypertension [5, 978; 8, 77], systemic or generalized connective tissue abnormality (Marfan's and the Ehlers-Danlos syndromes, osteogenesis imperfect), after blunt chest trauma or surgery [12, 257], in patient with systemic lupus erythematosus, congenital heart disease, hypertrophic obstructive cardiomyopathy [11, 259], systolic click-late systolic murmur (mitral valve prolapse) syndrome and in association with pregnancy. Acute mitral regurgitation resulting from rupture of chordae tendineae has also been reported in those who engage in vigorous exercises [3, 256] (Table 1).

Table 1

### *Predisposing factors of chord ruptures*

Chronic rheumatic valvular disease
Bacterial endocarditis (on both normal and rheumatic valves)
Degenerative mitral valve disease (local myxomatous degeneration)
Non-mitral heart and valvular abnormalities (such as aortic stenosis and aortic regurgitation)
Ischaemic heart disease
Acute myocardial infarction
Systemic or generalized connective tissue abnormality: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marfan's and the Ehlers-Danlos syndromes</li> <li>• Osteogenesis imperfect</li> </ul>
Blunt chest trauma or surgery
Systemic lupus erythematosus
Congenital heart disease
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy
Systolic click-late systolic murmur (mitral valve prolapse) syndrome
Pregnancy
Systolic hypertension
Vigorous exercises

Thus, the rupture of the chordae tendineae can be spontaneous (without causes) and secondary. Patients with spontaneous rupture are predominately among men older than 50 years, rarely young adults and children. The etiological basis of spontaneous chordal rupture is still unclear, but it probably results from abnormalities of collagen synthesis and degradation. The isolated posterior rupture of the mitral valve occur more frequently than the anterior one. There is a

higher incidence of spontaneous ruptured chordae of the posterior leaflet. Rarely, ischemic heart disease is associated with chordal rupture. Acute myocardial infarction results in papillary muscle dysfunction, less frequently, papillary muscle rupture. The papillary muscles are supplied by end arteries. Chordae tendineae are avascular structures, although in the normal mitral valve a small proportion of chordae show a muscle core throughout their length. The most common im-



paired site in patients with rheumatic mitral valve disease is the anterior leaflet. The most common site of spontaneous chordae rupture is the posterior leaflet. However, the mechanism of such a difference remains unclear.

Mild/moderate mitral regurgitation/heart failure is usually caused by chordae rupture, which involves separation of a single chorda that leads to minimal hemodynamic effect and requires neither intervention nor treatment. Severe mitral regurgi-

tation/heart failure is usually caused by a rupture which involves multiple chords simultaneously and may cause severe acute mitral insufficiency, a life-threatening emergency requiring immediate surgical intervention. But some case-reports exhibited evidence that severe rupture may be either an immediate onset or a progressive process in which the minimal rupture precedes more extensive or even complete rupture.

Table 2

### **Classification and features of chord ruptures, mitral valve ruptures**

<b>Chord rupture</b>
<b>Predisposing factors:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• No – spontaneous (without causes, may be abnormalities of collagen synthesis and degradation)</li><li>• Yes – secondary (presence of predisposing factors)</li></ul>
<b>Gender prevalence:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Spontaneous – men</li><li>• Secondary – women</li></ul>
<b>Rupture of the mitral valve</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• posterior – rupture of posterior leaflet of the mitral valve (most frequently, spontaneous)</li><li>• anterior – rupture of anterior leaflet of the mitral valve (most in patients with rheumatic mitral valve disease)</li></ul>
<b>The amount of chord ruptures:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Separation of a single chorda (mild/moderate mitral regurgitation/heart failure)</li><li>• Multiple chords simultaneously (severe mitral regurgitation/heart failure)</li></ul>

According to the systematic review of Uri Gabbay and Chaim Yosefy «The underlying causes of chordae tendinae rupture», in which they analyzed 1390 cases of chordae tendinae rupture (CTR) before and since 1985 and till 2009 [4, 113-118]. Chordae tendinae rupture overall rates before and since 1985 remain considerable (52.5% vs. 51.2%), yet median decreased (35% and 14%). Sub-acute endocarditis and rheumatic heart disease were the most frequent causes before 1985 (54.4% and 42.1%, respectively); since 1985 sub-acute endocarditis and rheumatic heart disease have dropped sharply to 37.4% and 24.8%, respectively. Since 1985, mitral valve prolapse and myxomatous degeneration have caused 44.5% and 11.7% of cases, respectively. All other causes were almost not evident.

One of the most frequent causes of acute mitral valve rupture is degenerative mitral valve disease. According to histology, degenerative mitral valve disease includes myxomatous infiltration, fibroelastic deficiency, collagen alterations, and

mucopolysaccharide accumulation. Elongated or ruptured chordae are often associated with these abnormalities and are characterized by thickening and proliferation of the spongiosa with pooling of glycosaminoglycans. Degeneration may be either idiopathic or inherited. Previous studies suggested x-linked inheritance or autosomal dominant inheritance. Myxomatous degeneration of the mitral valve is more frequent among males and with age. Detection of myxomatous degeneration is varied and depends on the measure in use, which in most cases is done visually during valve surgery. Microscopic examination is more accurate than macroscopic visualization but it is not routinely performed, therefore myxomatous degeneration may be underestimated. Echocardiography detection of myxomatous degeneration of a competent valve is limited.

#### **Classification mitral valve incompetence**

The impairment of any component (annulus, leaflets, chordae tendinae, and papillary muscle) of the mitral valve may result in mitral valve

incompetence. Carpentier and colleagues classified mitral valve incompetence into three types [7, 190]. In type II, the free edge of one or both leaflets overrides the plane of the annulus during systole. Type II lesions are related to excess leaflet tissue, elongated or ruptured chordae, dysfunction or ruptured papillary muscle. Types I and III may be associated with type II. In type I, the free edges of the leaflets remain below the plane of the annulus during systole and open normally during diastole. Mitral regurgitation is related to annular dilation or leaflet perforation. In type III, one or both leaflets do not open fully during diastole. Mitral regurgitation is related to restriction of leaflet motion

of rheumatic or ischemic origin. Carpentier and colleagues in France and Duran and associates in Spain have both proposed nomenclatures of the mitral valve. The valve is divided into two leaflets, posterior and anterior. The posterior leaflet is further divided into three scallops, P1, P2, and P3, which are anatomically evident. P1 is adjacent to the anterolateral commissure, close to the left atrial appendage. P3 is adjacent to the posteromedial commissure. The anterior leaflet is also divided into three scallops, A1, A2, and A3 facing the corresponding scallops of the posterior leaflet. P2 prolapse is the most frequent abnormality. The two nomenclatures are shown in figure 1.

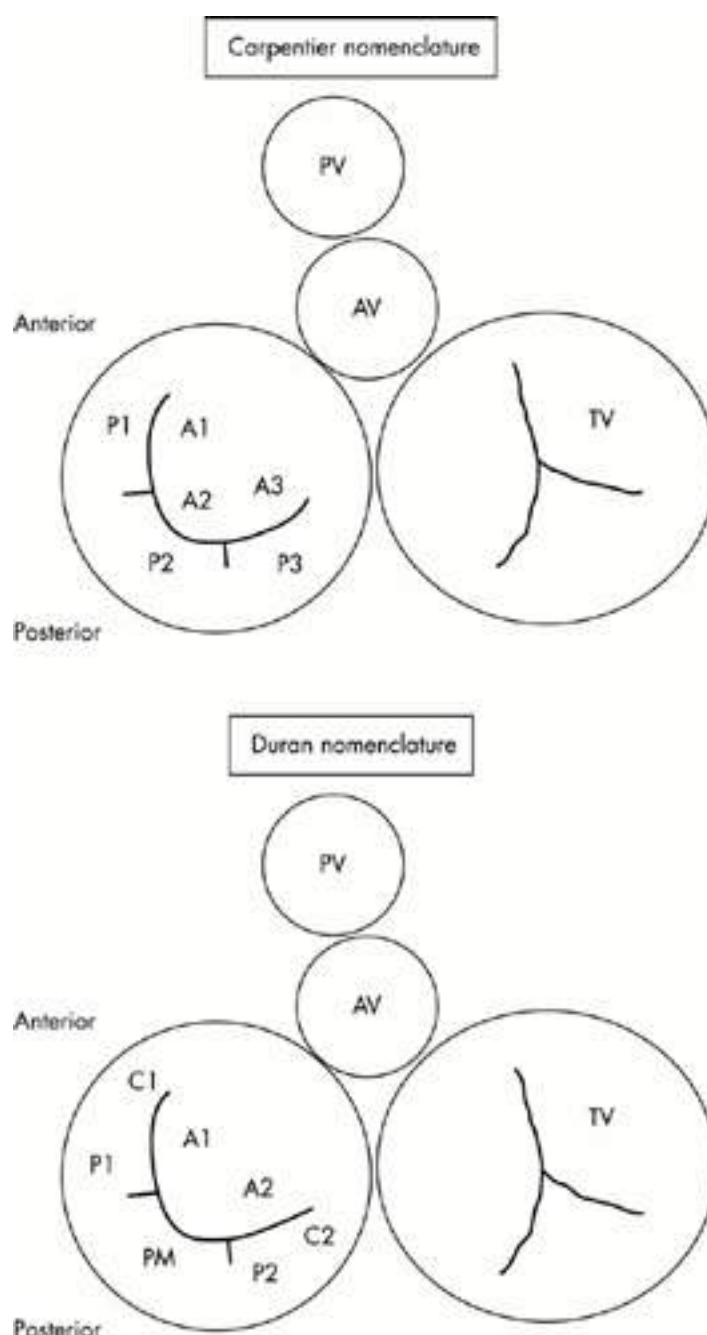


Figure 1. Carpentier and Duran nomenclatures of the mitral valve

In the Duran nomenclature, the three scallops of the posterior leaflet are named P1, PM (middle), and P2. The anterior leaflet has only two scallops A1 and A2. The Carpentier nomenclature is described in the text. AV, aortic valve; PV, pulmonic valve; TV, tricuspid valve.

### Case report description

A 76-year-old woman was admitted with dyspnea, lower limbs edema and fever during the previous several days. She noted a sharp appearance of sudden dyspnea a week before. In the district hospital, the chest X-ray was done and bilateral lower lobe pneumonia was revealed. There wasn't any significant positive treatment outcome. Thus, heart failure was regarded the leading cause of the disease, and the patient was referred to the cardiology department. Over the past 20 years, the patient suffered from arterial hypertension and regularly took antihypertensive drugs. She had a 30 years history of work with paint materials. Upon admission, she had attenuation of the percussion sound in the basal

parts of the lungs. Pulmonary auscultation revealed hard breathing, dry wheezing. Also the left heart boundaries expanding, systolic murmur at all points of auscultation, mainly in the area of the projection of the mitral valve, which is held in the left axillary region, edema of the limbs were registered.

### Description of the problem, procedures, techniques and/or equipment used

Mitral chordae tendinae rupture is a rare but important cause of severe mitral valve insufficiency and left ventricular dysfunction in patients with degenerative mitral valve disease.

The electrocardiogram showed sinus rhythm, left ventricular hypertrophy with no signs of ischemia.

Transthoracic echocardiography reported the left heart cavities enlargement, first stage aortic valve stenosis, 2<sup>nd</sup> stage of pulmonary hypertension (73 mm Hg) (figure 2) and mitral valve posterior leaflet chordae tendinae rupture (pic.3) with severe mitral regurgitation (figure 3).

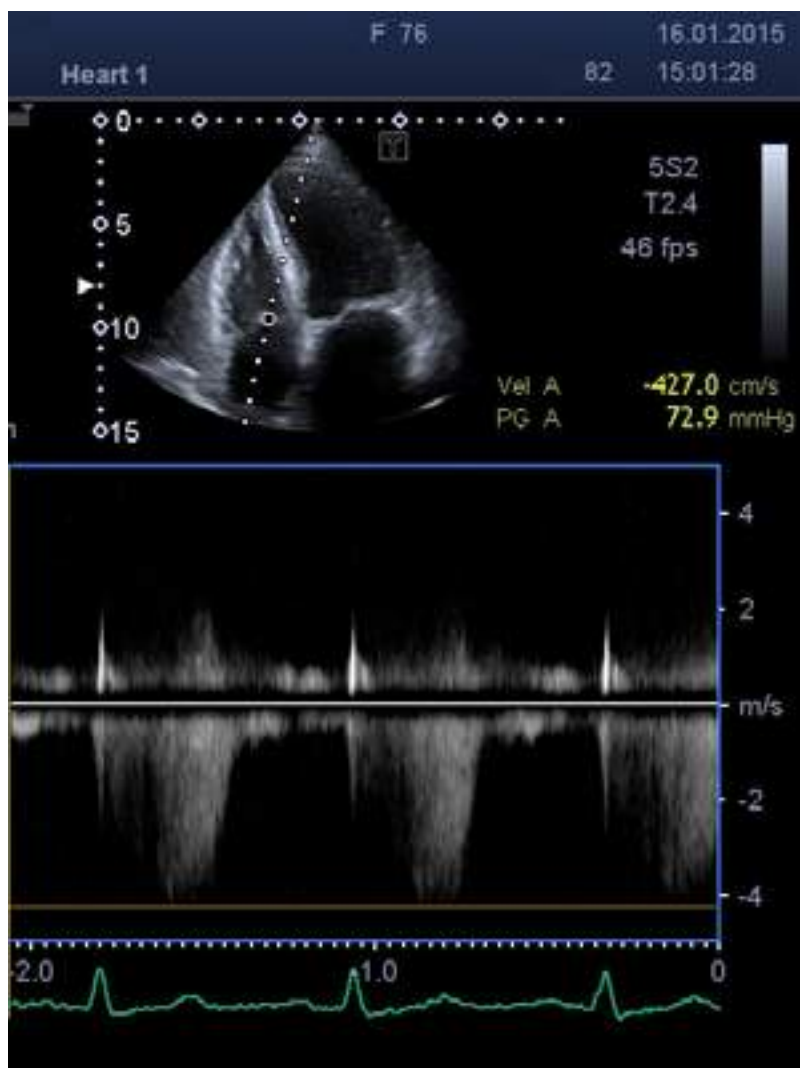


Figure 2. Pulmonary hypertension (73 mm Hg).

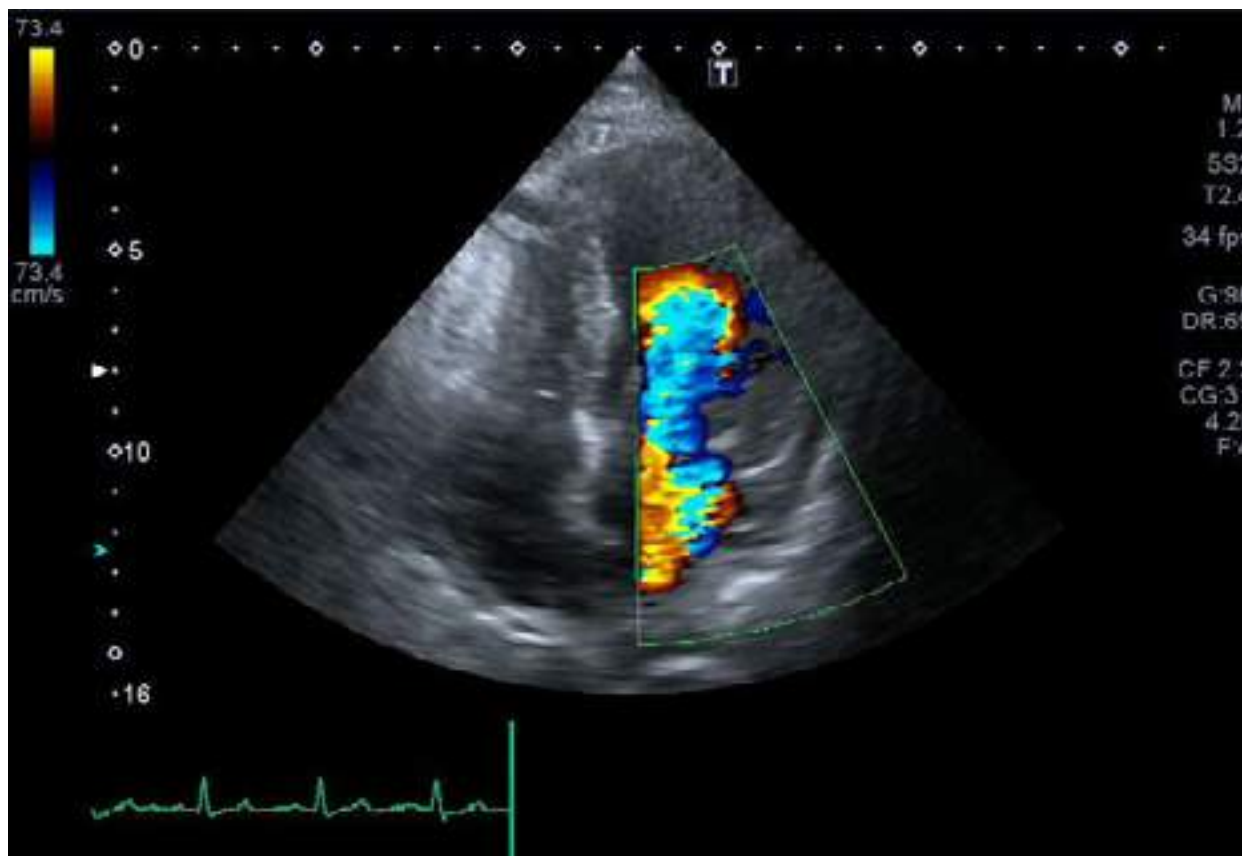


Figure 3. Moderate-to-severe mitral valve insufficiency, severe mitral regurgitation

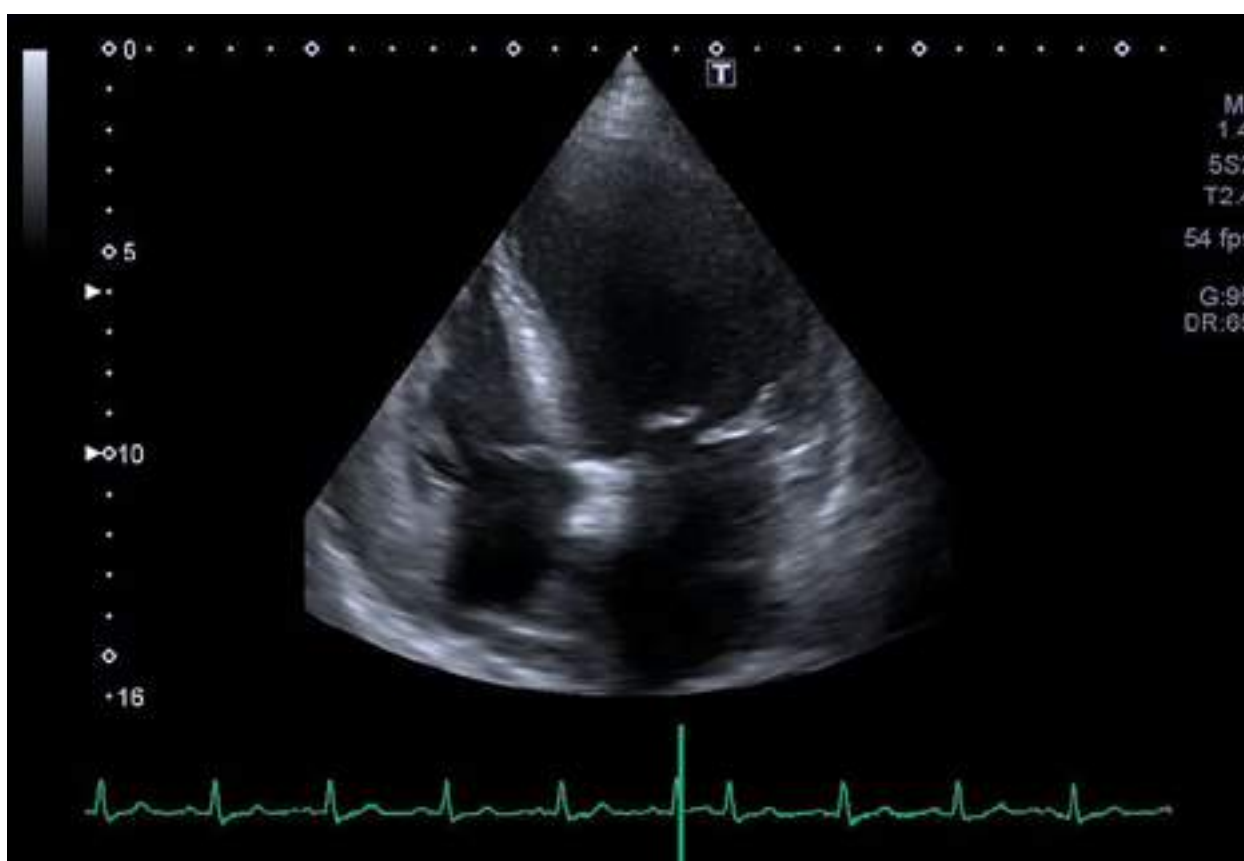


Figure 4. Ruptured chordae tendinae of the posterior mitral leaflet

Angiography showed 40% stenosis of the proximal left anterior descending artery and 40% stenosis of the proximal segment of the right coronary artery. Multidetector computed tomography with angiography of the pulmonary

arteries revealed the presence of cardiomegaly, pulmonary arterial hypertension and moderate bilateral hydrothorax. Convincing evidence for pulmonary embolism at the time of the study hasn't been identified (figure 4).

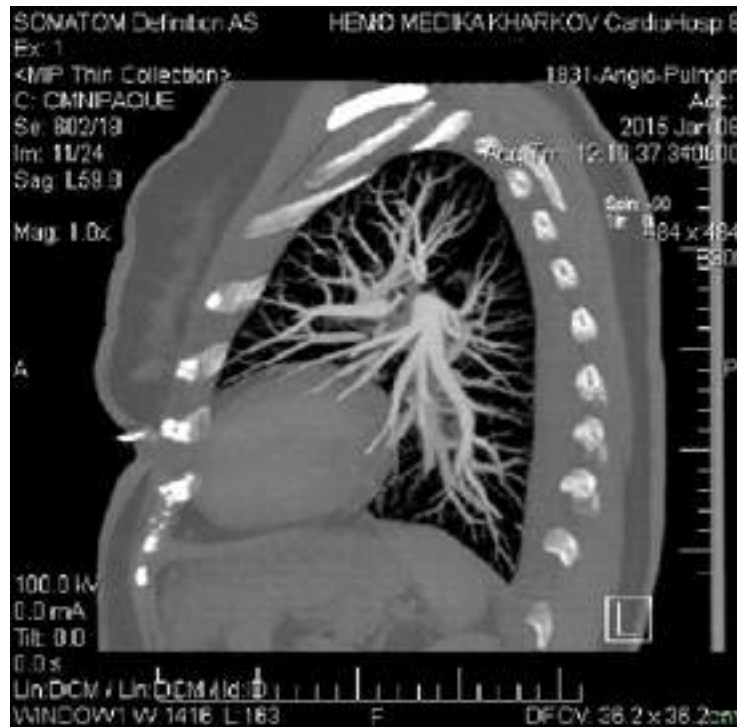


Figure 5. Angiography of the pulmonary artery and its branches showed no pulmonary embolism

### Questions, problems or possible differential diagnosis

The patient had aortic stenosis, but it was slightly expressed and could not cause a substantial heart chamber enlargement, severe left ventricular failure, dyspnea, double-sided hydrothorax, double-sided congestive pneumonia. In addition, there were particular auscultation pictures – systolic murmur mainly in the mitral valve with the left axilla irradiation. The presence of the patient heart chamber dilatation because of ischemic cardiomyopathy was excluded during coronary angiography – no severe and hemodynamically significant coronary artery lesions were revealed.

The patient showed the signs of pulmonary hypertension (73 mm Hg) with sudden appearance of dyspnea and required differential diagnosis with thromboembolism of the pulmonary artery small branches. We conducted angiography of the pulmonary artery and revealed no pulmonary embolism. The patient had chronic obstructive pulmonary disease, but after a week of bronchodilator therapy, dyspnea decreased, but remained.

### Answers and discussion

The diagnosis of acute chord rupture of the mitral valve posterior leaflet is usually difficult to quickly establish in patients with left ventricular dysfunction and requires very careful differential diagnosis especially in old-patients with co-morbidities.

### Management

Repair procedures are based on quadrangular resection of the posterior leaflet, ring fixation of the mitral annulus, chordae transfer, sliding leaflet technique, and commissuroplasty. These techniques are often combined. Chordae tendinae rupture can be repaired by reconstructing or replacing the chordae tendinae with or without annuloplasty, which is associated with better outcome, lower mortality, lower morbidity, and better quality of life in comparison with mitral valve replacement.

Mild chordae rupture rarely causes a hemodynamic change and requires neither intervention nor treatment; however, significant rupture is usually a life-threatening emergency requiring immediate surgical intervention. Patients with

acute and symptomatic severe mitral regurgitation, patients with New York Heart Association functional class II, III, and IV symptoms with normal left ventricular function, and patients with symptomatic or asymptomatic severe mitral regurgitation with mild or moderate left ventricular dysfunction are considered to have indications for mitral valve surgery. Compared with mitral valve replacement, the chordae tendinae reconstruction with or without annuloplasty provides better outcome and life quality, and lower mortality and morbidity.

Patients with chronic non-ischemic severe mitral regurgitation who have NYHA functional class I symptoms and who have normal LV ejection fraction > 60% and LV end systolic diameter < 45 mm may be followed up medically at 3–6 month intervals. If such patients develop evidence of LV dysfunction, atrial fibrillation, or pulmonary hypertension (estimated pulmonary artery pressure of 50 mm Hg at rest or 60 mm Hg during exercise), the patient should be considered for cardiac catheterization and possible mitral valve surgery, particularly if it is thought that the mitral valve can be repaired. Patients who have chronic non-ischemic severe mitral regurgitation who have class II, III, or IV symptoms should be considered for mitral valve surgery whether or not the LV function is normal (LV ejection fraction > 60%, LV end systolic diameter < 45 mm).<sup>51</sup> Whenever possible, mitral valve repair should be performed. Conversely, patients with severe symptoms and severely depressed LV function (LV ejection fraction < 30%) are generally best treated medically.

### Conclusions and implications for clinical practice

Acute chord rupture of the mitral valve posterior leaflet is a rare but serious cause of severe mitral valve insufficiency, acute heart failure manifestation or chronic heart failure progression and leads to difficulties in the differential diagnosis of the reasons of heart failure. Acute chord rupture in degenerative mitral valve disease should be suspected in older patients with left ventricular dysfunction and co-morbidities as a cause of heart failure. Any new onset of mitral regurgitation should be considered as chord tendinae rupture.

### REFERENCES:

1. Anderson Y. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever / Y. Anderson, N. Wilson, R. Nicholson, K. Finucane // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2008. Vol. 44. Pp.134-7.
2. Baird C.W. Mitral valve chordal rupture masquerades as endocarditis / C.W. Baird, C. Constantinos, E. Lansford, F.A. Pigula // *Pediatric Cardiology*. 2007. Vol. 28. Pp.297-9
3. Brizzio M.E. Acute mitral regurgitation requiring urgent surgery because of chordae ruptures after extreme physical exercise: case report / M.E. Brizzio, A. Zapolanski // *Heart Surgery Forum*. 2008. Vol. 11. E255-E256.
4. Gabbay U. The underlying causes of chordae tendinae rupture: a systematic review / U. Gabbay, C. Yosefy // *International Journal of Cardiology*. 2010. Vol. 143, Suppl.2. Pp.113-118.
5. Juang J.J. Rupture of mitral chordae tendinae: adding to the list of hypertension complications / J.J. Juang, S.R. Ke, J.L. Lin et al. // *Heart*. 2009. Vol. 95. Pp.976-9.
6. Kaymaz C. Differentiating clinical and echocardiographic characteristics of chordal rupture detected in patients with rheumatic mitral valve disease and floppy mitral valve: impact of the infective endocarditis on chordal rupture / C. Kaymaz, N. Ozdemir, M. Ozkan // *European journal of echocardiography*. 2005. Vol. 6. Pp.117-26.
7. Leal J.C. Echocardiographic evaluation of patients submitted to replacement of ruptured chordae tendinae / J.C. Leal, Jr. F. Gregori, L.E. Galina, R.S. Thevenard, D.M. Braile // *The Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2007. Vol. 22. Pp.184-91.
8. Lin T.H. Association between hypertension and primary mitral chordae tendinae rupture / T.H. Lin, H.M. Su, W.C. Voon et al. // *The American Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 19. Pp.75-9.
9. Lorusso R. Mitral valve surgery in emergency for severe acute regurgitation: analysis of postoperative results from a multicentre study / R. Lorusso, S. Gelsomino, G. Cicco et al. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2008. Vol.33. Pp.573-82.
10. Luo X.L. Clinical and echocardiographic characteristics of mitral chordal rupture from 292 hospitalized patients / X.L. Luo, S.B. Qiao, J.S. Yuan et al. // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2009. Vol. 37(3). Pp.253-6.
11. Morris A.L. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy complicated by ruptured chordae tendinea to the posterior mitral leaflet and severe congestive heart failure / A.L. Morris, I. Moheb // *The Canadian Journal of Cardiology*. 2009. Vol. 25(7). e259-e260.
12. Simmers T.A. Traumatic papillary muscle rupture / T.A. Simmers, H.W. Meijburg, A.B. Rivière // *Annals of Thoracic Surgery*. 2001. Vol. 72. Pp.257-9.

UDC 616.314-002-0.36.13-08-053.2

*Ekimov E.V.,  
Fedotova O.K.***MODERN TREATMENT METHODS  
OF PRIMARY CHILDHOOD  
DENTAL CARIES****Ekimov Evgenii Vladimirovich**, Assistant Lecturer, Department of Pediatric Dentistry  
Omsk State Medical University, 21-A Voloshaevskay St., Omsk, 644043, Russia  
*E-mail: evgeniy.ekimov@list.ru***Fedotova Olga Konstantinovna**, Student, Department of Stomatology  
Omsk State Medical University, 21-A Voloshaevskay St., Omsk, 644043, Russia  
*E-mail: fedotovaokoo@mail.ru***АБСТРАКТ**

The uniqueness of tooth enamel focal demineralization (primary caries) is that it is the only form of tooth decay, which can be treated conservatively without any surgical treatment and filling. Therefore, the integral task in dentistry is to study all the possibilities of diagnosis and to increase the effectiveness of conservative treatment [10]. To determine the dental health of children in Omsk we carried out a dental check-up of 1682 schoolchildren from 7 to 12 years of age. In addition to oral cavity sanitation and oral hygiene instruction, there was administered "Sluna" calcium-phosphate gel developed at the OSMA Pediatric Dentistry Department. To diagnose the spot-stage caries the following techniques were implemented: vital staining and determination of the electrical conductivity of dental hard tissues [2,3,7]. Different centers of demineralization process activity were studied in the development and showed the need for a differentiated approach to the children treatment depending on caries activity degree.

**Ключевые слова:** dental caries; demineralization; children; "Sluna" remineralizing gel; various caries process activity

*Екимов Е.В.,  
Федотова О.К.***СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ  
ЛЕЧЕНИЯ НАЧАЛЬНОГО КАРИЕСА  
ЗУБОВ У ДЕТЕЙ****Екимов Евгений Владимирович**, ассистент кафедры детской стоматологии  
Омский Государственный Медицинский Университет, ГБОУ ВПО ОмГМУ,  
ул. Волочаевская, 21 А, г. Омск, 644043, РФ; *E-mail: evgeniy.ekimov@list.ru***Федотова Ольга Константиновна**, студентка 4-го курса стоматологического факультета  
Омский Государственный Медицинский Университет, ГБОУ ВПО ОмГМУ,  
ул. Волочаевская, д. 21 А, г. Омск, 644043, РФ; *E-mail: fedotovaokoo@mail.ru***АННОТАЦИЯ**

Уникальность очаговой деминерализации эмали зубов (начального кариеса) состоит в том, что это единственная форма кариеса, которую можно лечить консервативно без оперативных мероприятий и пломбирования. Поэтому изучение всех возможностей диагностики и повышения эффективности консервативных мероприятий является неотъемлемой задачей в стоматологии [10]. Для определения стоматологического здоровья детей г. Омска нами был проведен стоматологический осмотр 1682 школьников в возрасте от 7 до 12 лет. Помимо санации полости рта и обучения гигиене полости рта назначался кальций-фосфатсодержащий гель модель «Слюна», разработанный на кафедре детской стоматологии ОмГМУ. Для диагностики кариеса в стадии пятна использовались следующие методики: витальное окрашивание и определение электропроводности твердых тканей зуба [2,3,7]. Проведенное нами изучение в динамике очагов деминерализации при различной активности процесса показало необходимость дифференцированного подхода к лечению детей в зависимости от степени активности кариеса.

**Key words:** кариес эмали, деминерализация, дети, реминерализующий гель модель «Слюна», различная активность кариозного процесса.



**Timeliness:** Dental caries remains one of the most urgent problems of modern dentistry, posing a serious threat to public health. According to the World Health Organization, dental caries is included among the six diseases of our time [4]. Despite the developed system of prevention, a wide range of tools and objects for oral hygiene, the oral health of the population is still poor. Therefore, the study of all the possibilities to improve the conservative treatment effectiveness is an essential task in dentistry and its solution will reduce the incidence of childhood dental caries [2,9].

**Materials and Methods:** The uniqueness of tooth enamel focal demineralization (primary caries) is that it is the only form of tooth decay, which can be treated conservatively without any surgical treatment and filling. Therefore, the integral task in dentistry is to study all the possibilities of diagnosis and to increase the effectiveness of conservative treatment.

Currently it is reliably established that the leading element in dental caries pathogenesis is a dynamic disequilibrium of demineralization and remineralization processes in the oral cavity [1,8]. Thus, the mainstream of the treatment issues development and dental caries prevention is to increase the mineralizing potential of mixed saliva and boost of tooth enamel resistance. [6].

**Objective:** to study the characteristics of childhood primary dental caries with different decay process activity to improve and enhance the effectiveness of conservative treatment.

To determine children's dental health in Omsk we carried out a dental check-up of 1682 schoolchildren from 7 to 12 years of age. During examination we found only 13% of children resistant to caries, 52% were previously treated and 35% were in need of sanitation.

Incidence of caries was 86.9% and its intensity was 4.3. Prevalence of degree I caries activity was 45%; degree II – 38%; degree III – 17%.

When examining children the primary caries was detected in 19.7% of patients. Moreover it was found in children with compensated caries process in 2.9% of cases, with subcompensated process in 14.9% of cases and with decompensated process in 32.6% of cases.

According to the objectives of the study

3 groups of children were formed, depending on the degree of caries process activity (compensated, subcompensated and decompensated form of caries) conformly with T.F. Vinogradova methodology. Each group consisted of 20 children. Each group was divided into two subgroups. The first subgroup included children who received oral cavity sanitation and oral hygiene instructions without the use of health-care facilities (control group). The second subgroup included children, who were administered "Sluna" model calcium phosphate gel developed at the Department of Pediatric Dentistry OSMA (inventor's certificate №1119693 from 22.06.1984g.) [5,6] in addition to oral cavity sanitation and oral hygiene instruction.

Model "Saliva" gel was administered for a 15-day course after oral cavity sanitation and oral hygiene instruction at home by tooth brushing with "Saliva" gel instead of toothpaste in the morning and in the evening for five minutes [5].

We used the following techniques to diagnose caries in the spot stage: vital staining (enamel permeability determination method by the procedure of Aksamit L.A.), hard tissues electrical conductivity determination by the procedure of Ivanova G.G. using a highly sensitive «DENTEST» device. The following was also taken into account: the oral hygiene index (OHI-S) and PMA index in Parma modification of [3,6].

**Results and Discussion:** We found that the upper teeth are affected with primal caries twice more often than the lower teeth. The front group central incisors of the upper jaw are mainly affected but the lateral ones of the lower jaw. It was discovered that children with decompensated caries course have their canines highly affected by caries process (21%), which also indicates the current features of demineralization in this group of children.

The average demineralization degree in the lesion focus in children with decompensated caries course is higher than in children having middle level of decayed, sealed and removed teeth. White carious spots on the premolars affect the greatest area (more than 7 mm<sup>2</sup>), and on the canine – the smallest (less than 3mm<sup>2</sup>). The most profound enamel changes (the highest demineralization) was observed in the anterior teeth.

When observing the demineralization focus size in control groups of children with compensated caries process, the area of demineralization was decreased by 50.1% just after oral cavity sanitation and hygiene instruction. In a year from the beginning of the observation the spots size increased by 9.7% relatively to the second examination (15 days after oral cavity sanitation and oral hygiene instruction) because the children lost motivation to comply with the personal oral hygiene rules.

The compensated caries course group showed the 75.5% of decrease in caries spots and 60% of complete disappearance of carious spots but in addition to oral cavity sanitation and oral hygiene instruction this group was administered therapeutic and preventive "Sluna" gel.

The control group with subcompensated caries course demonstrated a slight reduction in the sizes of spots (1, 9%) after oral cavity sanitation and oral hygiene instruction. At the end of the observation period the demineralization lesions increased by 9.1%. The group getting therapeutic and prophylactic "Sluna" gel showed a decrease in the size of the lesions by 27.1%.

The control group having decompensated course of the caries process had an increase in the size of the lesions by 1%. By the end of the observation period the spots increased by 12% relatively to the second examination. On the contrary, the treatment receiving group demonstrated the lesions decrease by 15, 2%, and by the end of the observation period the size of carious spots had almost reached the original data.

Studying the staining intensity index in children from compensated caries control groups the decrease in this index by 42.5% was revealed after oral cavity sanitation and oral hygiene instruction; the group receiving treatment with "Sluna" gel also showed a reduction of this index by 78.7%. By the end of the study the staining intensity index was increased in the control group and in the group receiving gel treatment by 17% and 11.3% respectively.

The subcompensated caries course control group had no changes in staining intensity index after oral cavity sanitation and oral hygiene instruction. On the other hand, the group receiving therapeutic and prophylactic gel treatment demonstrated the index decrease by 15.9%. In spite of this, by the end of the observation peri-

od the staining intensity index increased in the groups by 24.4% and 21.7%, respectively.

The control group having decompensated caries process showed a significant increase of the intensity staining index during the study time-frame. The group using remineralizing gel showed a minor decrease of this index (9.2%) after treatment.

The compensated caries course showed the decrease of electrometry index after treatment with "Sluna" gel by 51% and 74.4% at the second examination. There was a slight increase in this index in both groups at the end of the studies.

The subcompensated caries course control group had an insignificant decrease (3.58%) of electrometry index at the second examination, and in the group getting remineralizing therapy this index was decreased by more than 20%.

In groups with decompensated form of caries the electrometry index was slightly decreased in both groups at the second examination. Unfortunately, this index increased rapidly during the study.

**Conclusions:** Thus, oral cavity sanitation and measures improving the hygienic condition of the oral cavity intensify the remineralization process of hard tissues of children's teeth. However, the remineralization process was taken in different ways depending on the degree of caries activity in children. Our study of demineralization lesions at different caries process activity performed in dynamics proved the need for a differentiated approach to the treatment and prevention of dental caries in children. Thus, oral cavity sanitation and oral hygiene normalization is enough to strengthen the processes of tooth enamel natural remineralization at compensated caries course. While, it takes more than only oral cavity sanitation and oral hygiene normalization to strengthen the processes of tooth enamel natural remineralization in children with decompensated caries course. Treating children with active caries course requires the use of highly remineralizing agents according to individual optimal application schemes. It is necessary to administer some supplementary agents and methods totally affecting the child's body; it helps to increase the effectiveness of primary caries local therapy at decompensated form of tooth decay.

### REFERENCES:

1. Borovsky E.V., Leontiev V.K. Oral Cavity Biology. M: Medicine, 2001. 387 p.
2. Voloshina I.M. Improving the Efficiency of the Initial Treatment of Dental Caries in Children with Grade III Caries Process Activity: Thesis for Candidate of Medical Sciences Degree / I.M.Voloshina . Omsk, 2006. 238 p.
3. Ivanova G.G. Medical and Technological Solution to the Problems of Diagnosis, Prognosis and Hard Dental Tissues Resistance Increase: Abstract for the Degree of Doctor of Medicine / G.G. Ivanova. Omsk, 1997. 48p.
4. Leontiev V.K., Pakhomov G.N. Prevention of Dental Diseases. M.: KVM-Invest, 2007. 700 p.
5. The use of Therapeutic and Prophylactic Gels in Dental Practice (edited by V.G. Suntsov). Omsk: Omsk State Medical Academy. 2004. 164 p.
6. Suntsov V.G., Leontiev V.K., Distel V.A., Wagner V.D., Matskieva O.V. Dental Prophylaxis in Children: a Guide for Students and Doctors. Omsk: Publishing House of the OSMA, 2009. 5th edition with additions and corrections. 416 p.
7. Bratthall D Caries, views and perspectives. – Scand J Dent Res 1992 Feb; 100 (1): 47-51
8. Pitts N. B. Clinical diagnosis of dental caries: a European perspective. J.Dent Educ 2001; 65: 972-978
9. Marthaler T.M. The caries decline: a statistical comment// Eur. S. Oral Sci., – 1996. 104, Part III. – P. 430 – 432.
10. Walker AR Diet and dental caries: skeptical view. Am J Clin Nutr 1986 Jun; 43 (6): 969 – 71.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта.-М.: Медицина, 2001.-387 с.
2. Волошина И.М. Повышение эффективности лечения начального кариеса зубов у детей с III степенью активности кариозного процесса: дисс. канд.мед.наук / И.М.Волошина .– Омск, 2006.-238с.
3. Иванова Г.Г. Медико-технологическое решение проблем диагностики, прогнозирования и повышения резистентности твердых тканей зубов: автореф. на соиск. степ.. док. мед. наук / Г.Г. Иванова – Омск, 1997. – 48с.
4. Леонтьев В.К., Пахомов Г.Н. Профилактика стоматологических заболеваний.– М.: КМК-Инвест, 2007. – 700 с.
5. Применение лечебно-профилактических гелей в стоматологической практике (под редакцией В.Г. Сунцова). – Омск: ОмГМА – 2004 – 164с.
6. Сунцов В.Г., Леонтьев В.К., Дистель В.А., Вагнер В.Д., Мацкиева О.В. Стоматологическая профилактика у детей: руководство для студентов и врачей. – Омск: Изд-во ОмГМА, 2009. – Изд. 5-е с доп. и испр. – 416 с.
7. Bratthall D Caries, views and perspectives. – Scand J Dent Res 1992 Feb; 100 (1): 47-51
8. Pitts N. B. Clinical diagnosis of dental caries: a European perspective. J.Dent Educ 2001; 65: 972-978
9. Marthaler T.M. The caries decline: a statistical comment// Eur. S. Oral Sci., – 1996. 104, Part III. – P. 430 – 432.
10. Walker AR Diet and dental caries: skeptical view. Am J Clin Nutr 1986 Jun; 43 (6): 969 – 71

УДК 577.17:591.111:591.261.7

*Шапошников А.А.,  
Закирова Л.Р.,  
Клочкова Г.Н.,  
Гай И.Е.,  
Яковлева И.Н.,  
Шевченко Т.С.*

**ЛЮТЕИН И ЗЕАКСАНТИН  
СОДЕРЖАЩАЯ ДОБАВКА В ДИЕТЕ  
ПЕРЕПЕЛОВ: БИОХИМИЧЕСКИЕ  
ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ И ЯЙЦАХ**

**Шапошников А.А.**, доктор биологических наук, профессор,  
заведующий кафедрой биохимии медицинского института,  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия; *E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru*

**Закирова Л.Р.**, кандидат биологических наук,  
доцент кафедры биохимии медицинского института,  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия; *E-mail: zakirova@bsu.edu.ru*

**Клочкова Г.Н.**, кандидат биологических наук,  
заведующая клинико-диагностической лабораторией,  
областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная  
клиническая больница Святителя Иоасафа»,  
ул. Некрасова, 8/9, г. Белгород, 308007, Россия; *E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru*

**Гай И.Е.** аспирант,  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия; *E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru*

**Яковлева И.Н.**,  
кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры незаразной патологии,  
Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я.Горина,  
ул. Вавилова, 1, Белгородская обл., Белгородский р-н, п. Майский, 308503, Россия;  
*E-mail: inka707@mail.ru*

**Шевченко Т.С.**, кандидат биологических наук,  
старший преподаватель кафедры биохимии медицинского института,  
Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия; *E-mail: shevchenko\_ts@bsu.edu.ru*

## Аннотация

Ксантофилл-содержащая добавка из лепестков бархатцев и чашечек физалиса в рационе перепёлок оказала положительное влияние на процессы метаболизма и увеличивала концентрацию лютеина и зеаксантина в желтке яиц в соотношении близком 4:1.

**Ключевые слова:** лютеин; зеаксантин; биохимия; перепела; сыворотка крови; яйца.

UDC 577.17:591.111:591.261.7

*Shaposhnikov A.A.,  
Zakirova L.R.,  
Klochkova G.N.,  
Guy I.E.,  
Yakovleva I.N.,  
Shevchenko T.S.*

**THE LUTEIN AND ZEAXANTHIN  
CONTAINING SUPPLEMENT  
IN QUAIL DIET: THE BIOCHEMICAL  
CHANGES IN BLOOD AND EGGS**

**Shaposhnikov A. A.**, *Doctor of Biological Sciences, Professor*

Head of Department of Biochemistry, Medical Institute

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia;

*E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru*

**Zakirova L. R.**, *PhD in Biology, Associate Professor*

Department of Biochemistry, Medical Institute

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia;

*E-mail: zakirova@bsu.edu.ru*

**Klochkova G. N.**, *PhD in Biology,*

Head of the Clinical Diagnostic Laboratory

Regional State Institution of Health "Belgorod Regional St. Ioasaph Clinical Hospital"

8/9 Nekrasova St., Belgorod, 308007, Russia;

*E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru*

**Guy I. E.**, *Postgraduate Student*

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia;

*E-mail: shaposhnikov@bsu.edu.ru*

**Yakovleva I. N.**, *PhD in Biology, Associate Professor*

Department of Noncontagious Pathology

Belgorod State Agricultural University named after V. Gorin

1 Vavilova St., Belgorod District, Mayskiy, 308503, Russia;

*E-mail: inka707@mail.ru*

**Shevchenko T.S.**, *PhD in Biology, Senior Lecturer*

Department of Biochemistry, Medical Institute

Belgorod State National Research University

85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia;

*E-mail: shevchenko\_ts@bsu.edu.ru*

## АБСТРАКТ

**A**xanthophyll-containing supplement of marigold petals and physalis calyces in the diet of quail had a positive effect on the metabolism and increased the concentration of lutein and zeaxanthin in egg yolk at a ratio close to 4:1.

**Key words:** lutein; zeaxanthin; biochemistry; quail; blood serum; eggs.

**Введение.** В последние годы всё большее научное обоснование и популярность приобретают способы получения пищевых продуктов с заданным химическим свойством и биологической активностью. Данное направление «пищевого дизайна» даёт возможность получать так называемые функциональные продукты питания — обогащенные макро- и микроэлементами, эссенциальными жирными кислотами, витаминами, ксантофиллами и т.п. Особый интерес вызывают ксантофиллы — лютеин и зеаксантин, в связи с их биологической ролью в организме человека и животных. Оба каротиноида, лютеин и зеаксантин, называются «макулярными пигментами», т.к. они входят в состав жёлтого пятна (*macula lutea*) сетчатки глаза человека в соотношении приблизительно 4:1 [4, 6]. Антиоксидантные свойства данных ксантофиллов в сочетании с их способностью поглощать излучение синего спектра света, защищают пигментный эпителий и слой хориокапилляров сетчатки от повреждающего действия окислителей, свободных радикалов, нейтрализуя активные формы кислорода [7]. Учитывая тот факт, что каротиноиды не синтезируются в организме животных и человека и должны поступать с пищей, а также то, что биодоступность эфира лютеина яичного желтка многим выше, чем лютеина из других пищевых источников и лютеина, полученного путём химического синтеза [5], актуальным является получение функциональных продуктов питания, в частности, яиц птицы, обогащенных лютеином и зеаксантином. Проведенные ранее исследования по обогащению и перепелиных [1. 2. 3] яиц лютеином и зеаксантином, используя биологически активные растительные добавки, показали их положительное влияние на сохранность, продуктивность, яйценоскость, физиолого-биохимический статус птиц, а также накопление каротиноидов в желтке яиц.

Следует отметить, что в России биологически активные добавки аналогичного типа не производятся, поэтому разработки с целью создания собственных технологий актуальны, особенно в свете современных установок **на замену импортных препаратов и на возрождение отечественной медицинской и фармацевтической промышленности.**

Разработанная нами биологически активная добавка отличается от известных им-

портных сбалансированностью соотношения лютеина и зеаксантина.

**Целью нашего исследования** было изучение влияния различных доз ксантофиллов лепестков бархатцев (*Tagetes erecta* L.) и чашечек физалиса (*Physalis alkekengi*) на биохимические показатели крови перепёлок, а также химический состав их яиц.

**Материалы и методы.** Опыт был проведен в фермерском хозяйстве Ивнянского района Белгородской области в январе-феврале 2012 года на перепелках-несушках породы «Фараон», в котором было изучено влияние на организм птицы различных доз (при неизменном соотношении лютеина и зеаксантина – 4:1) смеси сухих лепестков бархатцев и чашечек физалиса в составе основного рациона (ОР).

Для эксперимента перепёлок в суточном возрасте разделили на пять групп по 20 особей в каждой. Продолжительность опыта составила 40 суток: адаптационный период – 10, основной – 14 и завершающий – 16 суток.

В подготовительный период птица I-V групп получала ОР. В основной период (продолжительность 14 суток) перепёлки контрольной (I) группы получали ОР; II группы опыта ОР с добавлением 0,06; III группы – 0,12; IV – 0,18; V – 0,24 мг ксантофиллов на перепёлку в сутки соответственно. В завершающий период, длительность которого составила 16 суток, вся подопытная птица получала только ОР.

Основной рацион был представлен специальным комбикормом для перепелок-несушек, сбалансированным по основным питательным, минеральным и биологически активным веществам. Потребление воды не ограничивали.

Для опыта были приготовлены высушенные и измельченные:

- лепестки цветков бархатцев, содержавшие по спектрофотометрическим данным  $12,5 \pm 1,5$  мг ксантофиллов на 1 г добавки (в пересчете на неэтерифицированный лютеин);
- чашечки физалиса, по спектрофотометрическим данным содержавшие  $9,0 \pm 0,3$  мг ксантофиллов на 1 г добавки (в пересчете на неэтерифицированный лютеин).

Ежесуточно контролировали кормление птицы, её физиологическое состояние и яйценоскость. Цельную кровь забирали на 14

сутки основного периода путем декапитации птицы (по пять перепелок из каждой группы). Цельную кровь для определения концентрации эритроцитов, гемоглобина и лейкоцитов стабилизировали раствором гепарина (результаты опубликованы прежде). Сыворотку крови получали стандартно.

Образцы сыворотки доставляли незамедлительно в лабораторию и анализировали с использованием полностью роботизированного иммунохимического электрохемилюминисцентного автоматического анализатора COBAS E 411 и иммунохимического анализатора OLYMPUS AU680 на базе Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Полученный цифровой материал был обработан статистически. При определении достоверной разницы между показателями контрольной и опытными группами был использован аргумент Стьюдента. Результаты рассматривали как достоверные, начиная со значения  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Биохимические характеристики крови очень важны как для оценки физиолого-биохими-

ческого статуса организма животного и человека, особенно при использовании новых кормовых (пищевых) средств и биологически активных добавок.

Концентрация общего белка в сыворотке перепелок контрольной и опытных групп находилась в пределах физиологической нормы для данной возрастной группы птиц и не имела достоверных различий (табл. 1). Уровень альбумина и белков глобулиновых фракций перепелов контрольной и опытных групп, так же не имел достоверных различий. Это может свидетельствовать о том, что различные дозы ксантофиллов в диете перепелов не оказывают отрицательного влияния на содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови птиц.

Уровень альбумина и белков глобулиновых фракций перепелов контрольной и опытных групп, так же не имел достоверных различий. Это может свидетельствовать о том, что различные дозы ксантофиллов в диете перепелов не оказывают отрицательного влияния на содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови птиц.

Таблица 1

**Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие белковый обмен у перепелок 24-суточного возраста**

Table 1

*Biochemical parameters of blood serum, characterizing protein metabolism in 24-day age quails*

Показатель	Группа				
	I	II	III	IV	V
Общий белок, г/л	51,3±3,3	51,1±2,3	49,9±2	53,4±3	52,8±2,4
Фракции белка, %:					
альбумин	58,3±2,3	57,6±2,2	58,7±1,3	59,1±1	59,1±0,8
α1-глобулины	5,2±0,3	4,7±0,4	5±0,2	5,3±0,3	5,3±0,4
α2-глобулины	9,7±0,8	9±0,9	9,3±0,8	9±0,6	9,2±0,3
β-глобулины	19,7±0,4	19,7±0,9	20±0,4	19,3±1,8	19,5±0,9
γ-глобулины	7,2±1,8	8,9±2,6	7,5±2	6,6±1,2	7±0,5
Мочевая кислота, ммоль/л	270±14,3	229,3±9,7*	233±8,2*	244,7±17,8	244,4±8,7*

Добавление к ОР птиц добавки в различной концентрации приводит к достоверному снижению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови птиц опытных групп, получавших растительные ксантофиллы в дозе 0,06 мг на животное в сутки на 15,1% ( $p < 0,05$ ), в дозе 0,12 мг на животное в сутки на 13,7% ( $p < 0,05$ ), в дозе 0,24 мг на животное в сутки

на 9,5% ( $p < 0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать, как об усилении синтетических процессов в обмене белков, так и об оптимизации работы выводящей системы птиц.

Такие показатели, как триацилглицеролы (ТАГ), холестерол, транспортные формы липидов – липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности

(ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), отражающие интенсивность метаболизма липидов в организме животного, у экспериментальных перепелов находились в пределах физиологической нормы для данной возрастной группы птиц и достоверных различий по показателям в контрольной и опытных группах не выявлено (таблица 2).

Наряду с показателями белкового и липидного обменов значимыми являются показатели минерального обмена. Наибольший интерес представляют макроэлементы кальций и фосфор как компоненты, присутствующие во всех тканях и органах и участвующих в ряде важнейших биохимических процессах. Уровень кальция и фосфора в сыворотке крови отражает обеспеченность ими организма птиц.

Таблица 2

**Биохимические показатели сыворотки крови, характеризующие липидный обмен у перепелок 24-суточного возраста**

Table 2

*Biochemical parameters of blood serum, characterizing lipid metabolism in 24-day age quails*

Показатель	Группа				
	I	II	III	IV	V
Холестерол, моль/л	2,27±0,3	2,11±0,22	2,34±0,32	2,22±0,18	2,21±0,2
ТАГ, ммоль/л	0,53±0,06	0,53±0,07	0,52±0,07	0,52±0,09	0,48±0,08
ЛПВП, ммоль/л	1,73±0,09	1,74±0,07	1,73±0,05	1,73±0,08	1,72±0,14
ЛПНП, ммоль/л	0,48±0,02	0,49±0,04	0,49±0,08	0,48±0,03	0,47±0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,31±0,04	0,28±0,02	0,27±0,03	0,27±0,01	0,26±0,01

Наряду с показателями белкового и липидного обменов значимыми являются показатели минерального обмена. Наибольший интерес представляют макроэлементы кальций и фосфор как компоненты, присутствующие во всех тканях и органах и участвующих в ряде важнейших биохимических процессах. Уровень кальция и фосфора в сыворотке крови отражает обеспеченность ими организма птиц.

Проведенные исследования показали, что добавление в рацион перепелов ксантофилов в дозе 0,18 и 0,24 мг на животное в сутки ведет к достоверному ( $p < 0,05$ ) снижению

концентрации кальция на 13,7 и 14,4% соответственно по сравнению с контролем (табл. 3). Уровень фосфора у птиц опытных групп также снизился по сравнению с контролем во II опытной группе на 7,77 ( $p < 0,05$ ), в III группе – на 21,8 ( $p < 0,05$ ), в IV группе – на 23,3 ( $p < 0,001$ ), в V группе – на 26,9% ( $p < 0,01$ ). Тем не менее, содержание указанных макроэлементов оставалось в пределах физиологической нормы, более того, отношение кальций/фосфор оставалось в оптимальном диапазоне – от 1,5 до 3,0 у перепелов всех опытных групп.

Таблица 3

**Элементный состав и концентрация витаминов сыворотки крови перепёлок**

Table 3

*The element composition and concentration of vitamins in quail blood serum*

Показатель	Группа				
	I	II	III	IV	V
Кальций, ммоль/л	2,78±0,15	2,69±0,09	2,43±0,27	2,4±0,05*	2,38±0,15*
Фосфор, ммоль/л	1,93±0,07	1,78±0,09*	1,51±0,12*	1,48±0,07***	1,41±0,03**
Калий, ммоль/л	11,3±0,9	10,9±0,7	10,9±0,3	10,6±0,6	10,9±0,4
Хлор, ммоль/л	107,3±5,6	104,7±5	103,1±2,4	107,9±3,1	104±6
Витамин А, мкмоль/л	0,85±0,05	1,03±0,06*	1,14±0,07**	2,03±0,06***	1,23±0,04***
Витамин Е, мкмоль/л	0,006±0,001	0,01±0,001*	0,01±0,002*	0,009±0,002*	0,009±0,001*

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$



Полученные данные можно объяснить интенсификацией минерального обмена у птиц опытных групп, конверсией макроэлементов в скорлупу яиц, что согласуется с результатами яйценоскости.

Помня об антиоксидантной роли ксантофиллов, вследствие наличия в молекуле сопряженных двойных связей, важно было изучить влияние добавки на содержание общеизвестных природных ингибиторов окисления – витамины Е и А в крови птиц. Как видно из таблицы 3, содержание ретинола и токоферола в крови перепелов всех четырех опытных групп существенно и достоверно повысилась по сравнению с контролем. Так, концентрация витамина А в сыворотке крови

птиц II и III опытных групп увеличилась на 21,2 и 34,1%, а в IV и V группах – в 2,4 и в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно по сравнению с контролем. Применение в диете перепелов растительных ксантофиллов в дозах 0,06 и 0,12 мг на животное в сутки, привело к достоверному повышению концентрации витамина Е в сыворотке крови в 1,7 раза, в дозах 0,18 и 0,24 мг на животное в сутки – в 1,5 раза по сравнению с птицами, потреблявшими ОР.

Следует также отметить, достоверное увеличение концентрации витамина Е в желтке яиц перепелов II опытной группы на 4,29% и очевидную тенденцию к повышению данного показателя у птиц остальных опытных групп по сравнению с контролем (рис. 1).

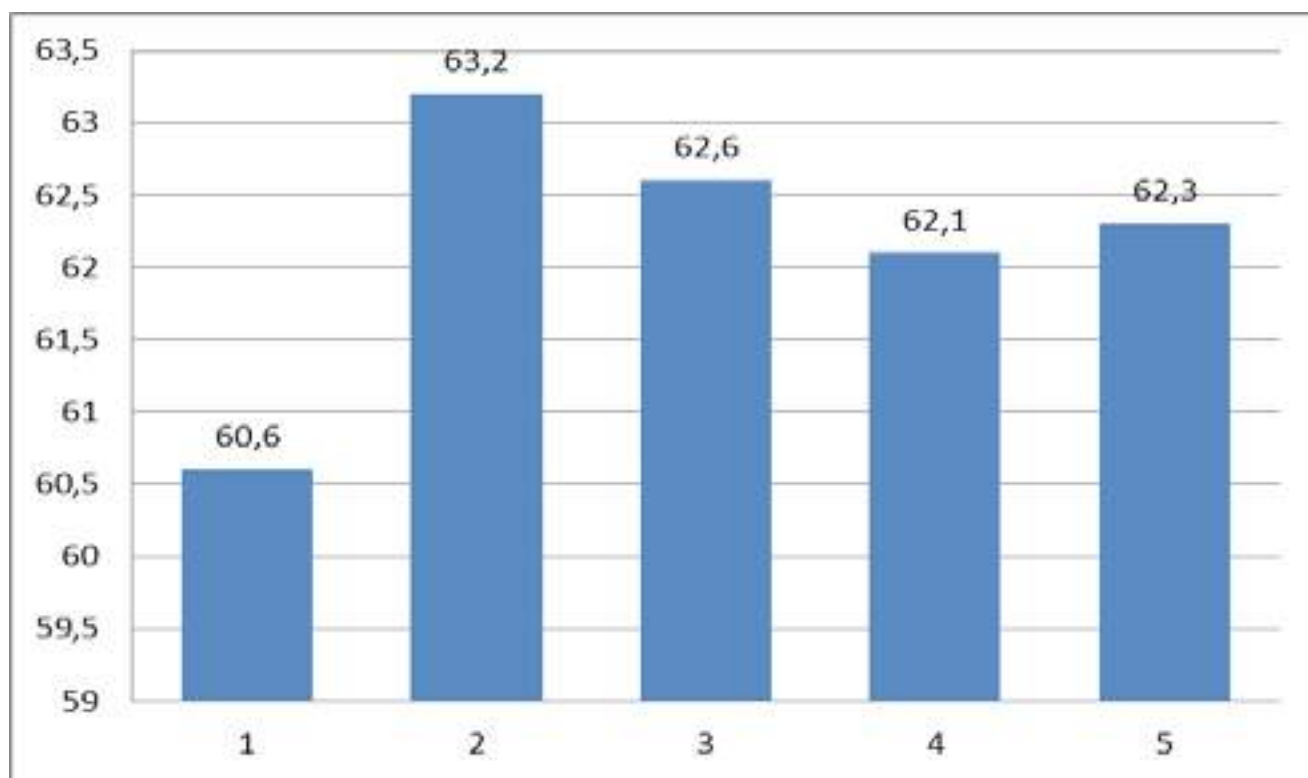


Рис. 1. Концентрация витамина Е в желтке перепелиных яиц, мкг/кг  
Fig. 1. The concentration of vitamin E in the yolk of quail eggs, µg/kg

Представленные результаты аналогичны полученным ранее данным [2] и свидетельствуют о большей сохранности жирорастворимых витаминов в организме птиц опытных групп. Поскольку других источников витаминов, кроме корма, в диете перепелов не было, есть основание предположить о протективном действии лютеина и зеаксантина в составе добавки на содержание этих витаминов.

Таким образом, отмечаем, что применение в диете перепелов добавки (Патент РФ

№ 2328137, 2008 г.), содержащей растительные ксантофиллы (сухие лепестки бархатцев и чашечки физалиса) в дозах: 0,06; 0,12; 0,18 и 0,24 мг на животное в сутки положительно влияет на обмен белков и сохранность жирорастворимых витаминов А и Е в организме птиц и яичном желтке, а также не оказывает отрицательного действия на содержание некоторых метаболитов липидного и минерального обменов.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Дейнека Л.А. Спектральный и хроматографический анализ ксантофиллов в различных растительных добавках и их влияние на накопление лютеина и зеаксантина в желтке перепелиных яиц / Л.А.Дейнека, А.А.Шапошников, В.И.Дейнека, Л.Р.Закирова, С.М.Вострикова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2010. № 21 (92). Выпуск 13. С. 143-149.
2. Дейнека Л.А. Влияние ксантофиллсодержащих растительных добавок на биохимические показатели крови, накопление лютеина и зеаксантина в желтке перепелиных яиц / Л.А.Дейнека, А.А.Шапошников, В.И.Дейнека, Л.Р.Закирова, С.М.Вострикова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2011. №21 (116). Выпуск 17. С. 53-56.
3. Дейнека Л.А. Пищевой дизайн: исследование накопления ксантофиллов в желтке куриных яиц / Л.А.Дейнека, А.А.Шапошников, В.И.Дейнека, С.М.Вострикова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. 2007. №5. Выпуск 5. С. 32-36.
4. Handelman G. J. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk [Text] / G.J.Handelman, Z.D.Nightingale, A.H.Lichtenstein, E.J.Schaefer, J.B.Blumberg // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 70, № 2. P. 247-251.
5. Schalch W. Possible contribution of lutein and zeaxanthin, carotenoids of the macula lutea, to reducing the risk for age-related macular degeneration: a review / W.Schalch // HKJ Ophthalmol. 2000. Vol. 4. № 1. P. 31-42.
6. Whitehead A. J., Mares J. A, Danis R. P. Macular pigment: a review of current knowledge. // Arch. Ophthalmol. – 2000. – № 124. – P. 1038-1045.
7. Johnson E. J. The Role of Lutein in Disease Prevention / E.J.Johnson, PhD J.Mayer // Nutrition in Clinical Care. 2008. Vol. 3, Issue 5. P. 289-296.

### REFERENCES:

1. Deineka L.A. Spectral and Chromatographic Analysis of Xanthophylls in Various Herbal Supplements and their Effects on the Accumulation of Lutein and Zeaxanthin in the Yolk of Quail Eggs / L.A. Deineka A.A. Shaposhnikov, V.I. Deineka, L.R. Zakirova, S.M. Vostrikova // Belgorod State University. Series: Natural Sciences. 2010. № 21 (92). Issue 13. Pp. 143-149.
2. Deineka L.A. The Influence of Ksantofills-containing Herbal Supplements on Blood Biochemistry, Accumulation of Lutein and Zeaxanthin in the Yolk of Quail Eggs / L.A.Deineka A.A.Shaposhnikov, V.I.Deineka, L.R.Zakirova, S.M.Vostrikova // Belgorod State University. Series: Natural sciences. 2011. №21 (116). Issue 17. Pp. 53-56.
3. Deineka L.A. Food Design: a Study of Accumulation of Xanthophylls in the Yolk of Eggs / L.A. Deineka A.A. Shaposhnikov, V.I. Deineka, S.M. Vostrikova // Belgorod State University. Series: Natural sciences. 2007. №5. Issue 5. Pp. 32-36.
4. Handelman G.J. Lutein and zeaxanthin concentrations in plasma after dietary supplementation with egg yolk [Text] / G.J.Handelman, Z.D.Nightingale, A.H.Lichtenstein, E.J.Schaefer, J.B.Blumberg // Am. J. Clin. Nutr. 1999. Vol. 70, № 2. Pp. 247-251.
5. Schalch W. Possible contribution of lutein and zeaxanthin, carotenoids of the macula lutea, to reducing the risk for age-related macular degeneration: a review / W.Schalch // HKJ Ophthalmol. 2000. Vol. 4. № 1. Pp. 31-42.
6. Whitehead A.J., Mares J.A., Danis R.P. Macular pigment: a review of current knowledge. // Arch. Ophthalmol. 2000. № 124. Pp. 1038-1045.
7. Johnson E.J. The Role of Lutein in Disease Prevention / E. J. Johnson, PhD J. Mayer // Nutrition in Clinical Care. 2008. Vol. 3. Issue 5. Pp. 289-296

УДК 616.056.52:616-036.22-08

*Мисюра Е.В.***К ВОПРОСУ О РАЗЛИЧИЯХ  
В МАССЕ ТЕЛА ГОРОДСКОГО  
НАСЕЛЕНИЯ, ПОСЕЩАЮЩЕГО  
ПОЛИКЛИНИЧЕСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ**

**Мисюра Екатерина Васильевна**, *ст. научный сотрудник, кандидат медицинских наук*  
ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,  
ул. Артема, 10, г. Харьков, 61002, Украина; *E-mail: org@ipep.com.ua*

**Аннотация**

По результатам измерения роста, веса и подсчета индекса массы тела 1783 жителей крупного промышленного центра возрастом 45 лет и старше как с наличием диагностированной эндокринной патологии, так и без нее, обратившихся в поликлинические учреждения. Охарактеризована частота у них нормальной, избыточной массы тела и ожирения. Выявлено, что у 40% из них имеется ожирение различной степени выраженности, у 38% – избыточная масса тела. Доказано, что у лиц с наличием диагностированной хронической эндокринной патологии ожирение встречается в 1,2 раза чаще, а избыточная масса тела в 1,1 раза реже, чем у лиц без таковой. Наибольшая частота избыточной массы тела регистрируется среди мужчин – пациентов поликлинических учреждений с наличием хронической эндокринной патологии возрастом 70 лет и старше и женщин возрастом 60-69 лет, ожирения – среди женщин старше 60 лет. Показано, что более 60% посетителей поликлинических учреждений с ожирением не находятся на учете у эндокринолога, что указывает на необходимость повышения эффективности оказания медицинской помощи посетителям поликлинических учреждений, в т. ч. и эндокринным больным с наличием избытка массы тела

**Ключевые слова:** ожирение, избыточная масса тела, скрининг, пол, возраст, городское население.

*Misyura E.V***VARIOUS BODY MASS IN THE  
URBAN POPULATION VISITING  
POLYCLINICS**

**Misyura Ekaterina Vasilevna**, *PhD in Medicine, Senior Researcher*  
V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, NAMS of Ukraine  
10 Artema St., Kharkiv, 61002, Ukraine; *E-mail: org@ipep.com.ua*

**Аннотация**

The study is based on the results of measurement of height, mass and body mass index in 1783 residents of a large industrial center – 45 years and older patients of polyclinics, with and without endocrine pathology. There was revealed the incidence of normal weight, overweight and obesity. It was revealed that 40% of the patients were suffering from obesity of various degree, 38% were overweight. It was proved that the patients with diagnosed chronic endocrine disorders were 1.2 times more likely to have obesity, and 1.1 times less likely to be overweight if they had no endocrine system pathologies. The greatest incidence of overweight patients was registered in men over 70 with chronic endocrine disorders, and in women of 60-69; the greatest incidence of obese patients was registered in women over 60. It was shown that more than 60% of obese patients, visitors to clinics, are not monitored by endocrinologists, which indicates the need to improve health care provided to clinics visitors, including endocrine patients with the presence of excess body weight.

**Key words:** obesity; overweight; screening; sex; age; urban population.

На современном этапе развития медицины под ожирением (ОЖ) понимают хроническое заболевание обмена веществ, проявляющееся комплексом прогрессирующих метаболических изменений, избыточным накоплением жировой ткани, приводящих к тяжелым осложнениям. Ожирению предшествует состояние, которое определяется как избыточная масса тела (избМТ). Это донозологическая форма ОЖ, свидетельствующая о дезадаптации организма [2].

Установлено, что повышение эффективности лечения ОЖ в обществе возможно только при проведении адекватных профилактических и лечебных программ, для разработки которых необходима точная информация о распространенности избыточной массы тела и ОЖ в отдельных группах населения [2]. На основе анализа такой информации правомочна регламентация функциональных обязанностей между врачами различных специальностей (в т.ч. и эндокринологами) в плане диагностики, лечения и профилактики избыточной массы тела и ОЖ.

Несмотря на то, что большинство научных сообщений, которые посвящены проблеме избытка массы тела, начинаются с изучения эпидемиологических аспектов данного состояния, в настоящее время единый подход к данному вопросу не разработан. Так, хотя избыточная масса тела и ОЖ – два разных состояния, довольно часто приводятся обобщенные данные. Кроме того при проведении исследований используются различные критерии диагностики избыточной массы тела и ОЖ и подходы к формированию групп исследования, что не дает возможности провести объективное их сравнение [6-8, 10]. Поэтому на сегодняшний день актуальным является определение частоты избыточной массы тела и ОЖ среди взрослого населения всех возрастов. Одним из

методов получения информации такого характера является скрининг патологии среди лиц, обращающихся в государственные учреждения (административные, жилищно-коммунального сектора или медицинские).

**Целью** настоящего исследования является анализ частоты избыточной массы тела и ожирения среди пациентов поликлинических учреждений г. Харькова, в том числе и с наличием диагностированной хронической эндокринной патологии, с учетом пола и возраста.

#### Материалы и методы исследования

Проведен скрининг избыточной массы тела и ОЖ среди 1783 жителей г. Харькова в возрасте от 45 лет и старше (м/ж=345 (19%)/1438 (81%)) – посетителей поликлинических учреждений, из которых 664 (м/ж=120 (18%)/544 (82%)) обращались в поликлинические учреждения по поводу наличия хронической эндокринной патологии (группа 1), а 1119 (м/ж=225 (20%)/894 (80%)) не имели таковой (группа 2). Возрастной диапазон «45 лет и старше» для участников скрининга выбран по причине того, что именно для лиц этого возраста характерна максимальная частота инвалидизирующей сердечно-сосудистой патологии, патогенетически связанной со степенью и типом накопления жировой ткани и ее функционированием как эндокринного органа [5], следовательно для этой категории населения необходима разработка (на основе данных о частоте избыточной массы тела и ОЖ) профилактических программ с четкой регламентацией функциональных обязанностей и механизма преемственности между врачами общей практики, эндокринологами, кардиологами.

Детальная возрастная характеристика обследованных представлена в табл.1.

Таблица 1

### Возрастное распределение обследованных лиц

Table 1

#### The age distribution of examined patients

Возраст, лет	n	%	Мужчины		Женщины	
			n	%	n	%
Группа 1						
45-49	86	13	14	16	72	84
50-59	246	37	44	18	202	82
60-69	226	34	42	19	184	81
70 и старше	106	16	20	19	86	81
Группа 2						
45-49	162	15	32	20	130	80
50-59	333	30	54	16	279	84
60-69	299	27	60	20	239	80
70 и старше	325	29	79	24	246	76

Примечание: n – количество обследованных лиц.

У всех пациентов измерялся рост (м), масса тела (кг), вычислялся индекс массы тела (ИМТ), согласно которому диагностировались: а) нормальная масса тела (нМТ) (при ИМТ 20-25 кг/м<sup>2</sup>); в) избМТ (при ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>); г) ОЖ I ст. (при ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>); д) ОЖ II ст. (при ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>); е) ОЖ III ст. (при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) (классификация ВОЗ, 1997 [4]). В ходе проведения скрининга, оценивали удельный вес лиц с нМТ, избМТ и ОЖ различной степени с учетом наличия либо отсутствия диагностированной эндокринной патологии.

Следует уточнить, что особенности массы тела в зависимости от характера эндокринной патологии охарактеризованы нами в других публикациях. Целью данной статьи является исследование частоты избМТ и ОЖ среди посетителей поликлинических учреждений с учетом наличия самого факта диагностирования у них хронической эндокринной патологии. Данная информация может стать основой для разработки профилактических и лечебных программ для городского

населения, посещающего поликлинические учреждения.

Сравнение долей проведено с помощью  $\phi$ -преобразования. Статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Фишера  $F$ . Проверку статистических гипотез проводили на уровне значимости 0,05 [1].

### Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным, полученным в результате проведения скрининга, среди посетителей поликлинических учреждений – городских жителей в возрасте от 45 лет 38% (676 лиц) имели избМТ, 40% (719 лиц) – ОЖ различной степени. При этом у пациентов группы 1 частота ОЖ статистически значимо в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) превышала таковую относительно лиц группы 2, соответственно (47% против 37%). Что касается избМТ, то достоверно значимо чаще в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) она регистрировалась среди лиц группы 2 (40% против 35%) (табл. 2).

Таблица 2

### Масса тела участников скрининга

Table 2

#### Body mass of the participants of the screening

Группа	Всего, n	в том числе									
		нМТ		избМТ		ОЖ 1 ст.		ОЖ 2 ст.		ОЖ 3 ст.	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа 1	Всего (n=664)	124	18	232	35	170	26	78	12	60	9
	– в. т.ч. м. (n=120)	18	15	58	48	26	22	8	7	10	8
	– в. т.ч. ж. (n=544)	106	20	174	33	144	27	70	13	50	9
Группа 2	Всего (n=1119)	264	22	444	40*	287	26	93	8*	31	3**
	– в. т.ч. м. (n=225)	60	27**	98	44	49	73	15	22	3	5
	– в. т.ч. ж. (n=894)	204	23	346	39	238	69	78	23	28	8

Примечание: n – количество обследованных лиц, \* – наличие статистически значимых различий на уровне  $p < 0,05$  относительно лиц с эндокринной патологией, \*\* – наличие статистически значимых различий на уровне  $p < 0,01$  относительно лиц с эндокринной патологией.

Среди пациентов группы 1 в 3 раза чаще (3 против 9%) ( $p < 0,001$ ) встречалось ОЖ 3 степени и в 1,5 раза (12 против 8%) ( $p < 0,05$ ) ОЖ 2 степени, чем среди пациентов группы 2. Частота ОЖ 1 степени среди лиц данных групп между собой не отличалась и составляла 26%.

У мужчин группы 1 и группы 2 наибольшие различия были обнаружены по отношению к частоте ОЖ 1 степени (в 3,3 раза) и ОЖ 2 степени (в 3,1 раза). Во столько раз чаще данные состояния были зарегистрированы среди лиц группы 2 по сравнению с лицами

группы 1. Однако данные различия не были статистически значимыми, вероятно, по причине недостаточной численности этих подгрупп.

По отношению к частоте нМТ среди мужчин зарегистрирована следующая закономерность: данное состояние в 1,8 раза чаще регистрировалось среди лиц группы 2 (27 против 15%) ( $p < 0,001$ ).

Наименьшие различия среди мужчин – посетителей поликлиник с наличием или отсутствием хронической эндокринной патологии отмечались по отношению к избМТ – в 1,1 раза (соответственно, 44 и 48%).

Среди выборки женщин наибольшие различия, как и среди мужчин, однако более сглаженные, имели место по отношению к частоте ОЖ 1 и 2 степени. В 2,6 раза и в 1,8 раза

чаще данные состояния имели место у лиц группы 2 (69 против 27% и 8 против 5%). Однако статистической значимости в различии данных показателей не выявлено.

Наибольшие различия у женщин и мужчин группы 1 были зарегистрированы по отношению к избМТ: в 1,5 раза чаще ( $p < 0,001$ ) ее имели мужчины. Среди мужчин и женщин группы 2 – по отношению к ОЖ 3 ст.: в 1,6 раз чаще ( $p < 0,05$ ) оно регистрировалось у женщин.

Статистически значимые различия между мужчинами обеих групп по отношению к избМТ имели место в возрастных категориях 45-49 лет и 70 лет и старше ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Именно в этих возрастных периодах мужчины группы 1 чаще, соответственно, в 1,8 и в 1,7 раза имели такое состояние.

Таблица 3

### Возрастные особенности массы тела участников скрининга

Table 3

#### Age features of body mass in the participants of the screening

Возраст, год	Мужчины (n=345)						Женщины (n=1438)					
	нМТ		избМТ		ОЖ		нМТ		избМТ		ОЖ	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Группа 1 (n=664)												
45-49	2	14	8	57	4	29	18	33	13	24	23	43
50-59	6	14	16	36	22	50	48	23	71	34	89	43
60-69	6	14	20	48	16	38	26	14	59	31	105	55
70 и больше	4	20	14	70	2	10	14	15	31	34	47	51
Группа 2 (n=1119)												
45-49	7	22	10	31*	15	47	37	29	43	33	50	38
50-59	10	19	22	41	22	40	46	16	113	41	120	43
60-69	12	20	33	55	15	25	48	21	100	42*	91	37**
70 и больше	31	39	33	42*	15	19	73	30	90	36	83	34**

Примечание: п – количество обследованных лиц, \* – наличие статистически значимых различий на уровне  $p < 0,05$  относительно лиц с эндокринной патологией, \*\* – наличие статистически значимых различий на уровне  $p < 0,01$  относительно лиц с эндокринной патологией.

Между женщинами обеих групп значимые различия аналогичного характера выявлены в частоте избМТ в возрастной категории 60-69 лет (в 1,4 раза); в частоте ОЖ – после 60 лет ( $p < 0,01$ ) (в 1,5 раз). Уточнение причин вышеописанных различий требует дальнейшего изучения.

Таким образом, среди посетителей поликлинических учреждений г. Харькова избы-

ток массы тела имеется более чем у 1/3 из них не зависимо от наличия или отсутствия у них диагностирования хронической эндокринной патологии. В 2009 г. Дробижевым М.Ю. были опубликованы результаты крупного эпидемиологического исследования, посвященного изучению частоты ОЖ среди 10541 больного, обратившегося за медицинской помощью в 29 городах Российской Федерации [4]. По данным

автора доля пациентов поликлинических учреждений с ОЖ в различных городах регистрировалась на уровне более низком, чем в нашем исследовании и колеблется от 1% в Перми, Казани и Иркутске до 13% в Санкт-Петербурге и 20% в Москве. Что еще раз свидетельствует о том, что сегодня между странами Европейского региона и даже между группами населения внутри этих стран существуют серьезные различия по показателям распространенности избыточного веса и ожирения. Согласно резолюции Европейской министерской конференции ВОЗ по борьбе с ожирением (Стамбул, 2006 г.) [6], это связано с влиянием окружающей среды и социально-культурных детерминантов на особенности питания и физической активности населения. Что еще раз подтверждает необходимость проведения не только национальных, но и субнациональных программ по изучению частоты встречаемости данных состояний в различных возрастных, половых и социальных группах населения.

Требуется уточнения и тот факт, что, как известно, ожирение является эндокринным заболеванием, а 414 из 676 лиц с ожирением (61%) не состояли на учете у эндокринолога. Последнее может свидетельствовать о недостаточном качестве регистрации данной патологии врачами общей практики. Имеются результаты исследования этого аспекта оказания первичной медицинской помощи в Российской Федерации [2]. Согласно им, степень и тип ожирения (по современным рекомендациям ВОЗ), отмечали в медицинских картах лишь 25,2% врачей. Устаревшими параметрами (индексом Брока) пользовались 30,2% врачей общей практики и 22,6% эндокринологов. Каждый десятый из опрошенных врачей общей практики (9,9%) и 13,2% эндокринологов определяют степень ожирения на основании только визуального осмотра. Особо следует подчеркнуть, что 18,9% эндокринологов совсем не используют в своей работе современные показатели оценки ожирения.

Следовательно, сегодня имеется насущная необходимость в отработке путей контроля за качеством диагностики, лечения и статистической регистрации пациентов с избытком массы тела разной степени.

Необходимо подчеркнуть и отсутствие статистически значимых различий в частоте степеней ожирения у лиц обоих полов с наличием либо

отсутствием эндокринной патологии. Возможно, это подтверждает тот факт, что на долю симптоматического (в т. ч. вызванного эндокринными нарушениями) ожирения среди больных, имеющих хроническую эндокринную патологию, приходится не более 5% случаев, а основную массу больных составляют пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением, причинами появления которого являются особенности образа жизни и пищевого поведения, а также недостаточность ежедневной физической активности по отношению к потребляемой пище [3]. Таким образом, результаты скрининга убедительно свидетельствуют о необходимости организации на базе поликлинических учреждений функциональных подразделений, целью которых стало бы выявление лиц с избыточным весом и ожирением, изучение их пищевого и психоэмоционального статуса, индивидуальный подбор диетических рекомендаций в зависимости от спектра имеющейся патологии, проведение их обучения принципам здорового питания и т. д.

### **Заключение**

1. У 40% городского населения г. Харькова в возрасте от 45 лет и старше, посещающего поликлинические учреждения, имеется ожирение различной степени выраженности, у 38% – избыточная масса тела.
2. У посетителей поликлинических учреждений с наличием диагностированной хронической эндокринной патологии ожирение встречается в 1,2 раза чаще, а избыточная масса тела в 1,1 раза реже, чем у лиц без таковой.
3. Наибольшие различия среди пациентов поликлинических учреждений с наличием хронической эндокринной патологии и не имеющих диагностированной эндокринной патологии регистрируются в частоте ожирения 3 и 2 степени.
4. Наибольшая частота избыточной массы тела среди пациентов поликлинических учреждений с наличием хронической эндокринной патологии регистрируется среди мужчин в возрасте 70 лет и старше и женщин в возрасте 60-69 лет, ожирения – среди женщин старше 60 лет.
5. Более 60% посетителей поликлинических учреждений с такой эндокринной патологией как ожирение не находятся на учете у эндокринолога.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Атраментова Л.А. Статистический анализ медико-биологических данных. Х.: [б. и.], 2009. 80 с.
2. Лобыкина Е.И. Организация профилактики и лечения ожирения и избыточной массы тела взрослого населения крупного промышленного центра: Дис. ... д-ра мед. наук. Новокузнецк, 2009. 331 с.
3. Ожирение и гипотиреоз / Захарова С.М., Савельева Л.Ф., Фадеева М.И. // Ожирение и метаболизм. 2013. № 2. С. 54-57.
4. Ожирение среди больных, обратившихся за медицинской помощью (данные крупного отечественного эпидемиологического исследования) / Дробижев М.Ю. // Ожирение и метаболизм. 2009. № 2. С. 35-41.
5. Преимущества фиксированной комбинации в улучшении гликемического контроля / Бирюкова Е.В. // Русский медицинский журнал. 2014. № 23. С. 1727-1730.
6. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения. Резюме. Копенгаген, европейское региональное бюро ВОЗ, 2007. [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/74747/E90711R.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/74747/E90711R.pdf). 1.03.2015.
7. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science) *Circulation*. 2008 July 22;118(4):428-464. [PubMed].
8. US Centers for Disease control and Prevention. Overweight and obesity. 2008. [Accessed October 22, 2009]. Available at: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/index.htm>. 1.03.2015
9. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. – Geneva: World Health Organization, 2002. – P. 2013-2017.
10. World Health Organization. Obesity. 2008. [Accessed October 22, 2009]. Available at: <http://www.who.int/topics/obesity/en/> 1.03.2015.

**REFERENCES:**

1. Atramentova L.A. Statistical Analysis of Biomedical Data. Kharkiv, 2009. 80 p.
2. Lobykina E.I. Organization of Prevention and Treatment of Obesity and Overweight of the Adult Population of a Large Industrial Center. Novokuznetsk, 2009. 331 p.
3. Zaharova S.M., Savel'eva L.F., Fadeeva M.I. Obesity and Metabolism. 2 (2013): 54-57.
4. Drobizhev M.Ju. Obesity and Metabolism. 2 (2009): 35-41.
5. Birjukova E.V. Russian Medical Journal. 23 (2014): 1727-1730.
6. The Problem of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response. Resume. Copenhagen: WHO European Region, 2007. URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/74747/E90711R.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/74747/E90711R.pdf) 1.03.2015.
7. Kumanyika S.K, Obarzanek E., Stettler N., et al. *Circulation*. 118, 4 (2008): 428-464.
8. US Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and Obesity. 2008. URL: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/trend/maps/index.htm> 1.03.2015.
9. World Health Organization. Controlling the Global Obesity Epidemic. Geneva: WHO, 2002: 2013-2017.
10. World Health Organization. Obesity. 2008. URL: <http://www.who.int/topics/obesity/en/> 1.03.2015.



UDC 616.36 – 002.17 – 078: 57.083.3

*Zhuravlyova A.K.,  
Ogneva E.V.,  
Zhuravlyova L.V.*

**APPROACH TO DIAGNOSIS  
OF LIVER FIBROSIS:  
SERUM MARKERS REVIEW**

**Zhuravleva Anna Konstantinovna**, *PhD in Medicine, Assistant Lecturer*

Department of Internal Medicine № 3, Kharkiv National Medical University  
4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

**Ogneva Elena Valentinovna**, *PhD in Medicine, Assistant Lecturer*

Department of Internal Medicine № 3, Kharkiv National Medical University  
4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

**Zhuravlyova Larysa Volodymirivna**, *MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine №3*  
Kharkiv National Medical University, 4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine; *E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

**А**БСТРАКТ

**Н**епатический фиброз является конечной стадией многих заболеваний печени. Изначально, гепатический фиброз считался необратимым, однако, гепатический фиброз теперь известен как динамический процесс с значительным потенциалом для разрешения. Своевременная диагностика фиброза печени может предотвратить развитие нежелательных осложнений. Традиционно диагностика и количественное определение фиброзированной ткани основывались на биопсии печени. Но у пункционной биопсии существует целый ряд недостатков, ограничивающих проведение этой процедуры. В данной статье рассматриваются современные методы оценки фиброза печени, основанные на определении сывороточных маркеров.

**К**лючевые слова: фиброз печени; сывороточные маркеры.

*Журавлёва А.К.,  
Огнева Е.В.,  
Журавлёва Л.В.*

**ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ  
ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ:  
СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ**

**Журавлёва Анна Константиновна**,

*к.м.н, ассистент кафедры внутренней медицины №3*

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 3,  
пр.-т Ленина 4, г. Харьков, 61022, Украина; *E-mail: vnmed3@gmail.com*

**Огнева Елена Валентиновна**, *к.м.н, ассистент кафедры внутренней медицины №3*

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 3,  
проспект Ленина 4, г. Харьков, 61022, Украина

**Журавлева Лариса Владимировна**, *доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины №3 Харьковского национального медицинского Университета*  
кафедра внутренней медицины №3; пр.-т Ленина 4, г. Харьков, 61022, Украина; *E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

**А**ННОТАЦИЯ

**Ф**иброз печеночной ткани является завершающей стадией развития различных заболеваний печени. Первоначально считалось, что фиброз необратим, но в настоящее время уже известно, что это динамический процесс, имеющий значительный потенциал для обратного развития. Своевременная диагностика фиброза печени может предотвратить возникновение нежелательных осложнений. Традиционно диагностика и количественное определение фиброзированной ткани основывались на биопсии печени. Но у пункционной биопсии существует целый ряд недостатков, ограничивающих проведение этой процедуры. В данной статье рассматриваются современные методы оценки фиброза печени, основанные на определении сывороточных маркеров.

**К**лючевые слова: фиброз печени, сывороточные маркеры.

Hepatic fibrosis is the final stage of many disorders of the liver. Originally, hepatic fibrosis was considered irreversible, however, hepatic fibrosis is now known to be a dynamic process with a significant potential for resolution. The diagnosis of chronic diffuse liver diseases, especially in the early stages of the development of histological changes is a rather complex problem. Early diagnosis of liver fibrosis is very important, since the initial stages of fibrosis are reversible and timely initiation of treatment will help prevent further progression of the process and the development of unwanted complications.

Hepatic fibrosis occurs in response to almost all causes of chronic liver injury. Hepatic fibrosis can occur in response to viral, immune, and toxic-metabolic insults and consists of an accumulation of fibrillar extracellular matrix (ECM) components. This process may ultimately lead to cirrhosis with its consequences of portal hypertension, hepatocellular carcinoma, and liver failure [1]. There is a relationship between the value of liver stiffness and various complications of cirrhosis, such as esophageal varices, variceal bleeding, portal hypertension, ascites, and hepatocellular carcinoma [2]. Significant discoveries into the mechanisms of hepatic fibrosis progression and regression have uncovered a number of potential targets for antifibrotic drugs.

The gold standard for the diagnosis of histological changes of the liver is a liver biopsy. However, its widespread use in practice is limited since it does not satisfy quality criteria as a surrogate end-point marker because of its complication rate, sampling error, intra- and interobserver variability, expense, and patient reluctance to undergo serial monitoring. But with drugs that have the potential to reverse hepatic fibrosis imminent, a simple, noninvasive, reproducible method of assessing fibrosis is essential to monitor disease progression, clinical outcomes, and response to treatment [3]. This was the basis for the introduction into clinical practice of noninvasive diagnosis of liver fibrosis.

Our deeper understanding of the mechanisms of fibrosis has led to the identification of many potential markers of fibrosis, which appear capable of identifying early and advanced hepatic fibrosis. Standard cross-sectional imaging studies will only identify or exclude advanced fibrosis [4]. Novel technologies such as transient hepatic

elastography and magnetic resonance imaging (MRI) elastography show promise as noninvasive methods of testing for hepatic fibrosis but they have small value in identifying early stages of fibrosis and low-grade inflammation. There is also a significant degree of subjectivity in the pathologic assessment of liver biopsy samples. A number of staging systems have been developed to reduce both the interobserver and intraobserver variability, including the METAVIR, the Knodell fibrosis score (later modified by Ishak), and the Scheuer score. Most studies have shown excellent inter- and intraobserver reproducibility for the staging of fibrosis. However, the reproducibility of hepatic inflammatory activity is not as consistent [1].

A large number of putative serum markers have been evaluated for the assessment of hepatic fibrosis. Despite the dynamic nature of hepatic fibrogenesis, most of the presumed tests are suitable for the cross-sectional diagnosis of fibrosis stage rather than determining the rate of fibrosis progression or regression. No true serum marker that would act as a surrogate marker of hepatic fibrosis has been validated to date. It is almost certain that combinations of biomarkers will probably have to be examined [2].

Broadly speaking, serum markers of hepatic fibrosis can be considered in 1 of 2 categories: either indirect or direct. Indirect markers reflect alterations in hepatic function but do not directly reflect hepatic ECM metabolism, for example, platelet count, coagulation studies, and hepatic aminotransferases. Direct serum assays for markers of fibrosis reflect serum ECM turnover. The discovery of many of these direct biomarkers is directly attributable to advances in the understanding of the molecular mechanisms involved in hepatic fibrogenesis. Serum assays for enzymes and products of matrix synthesis or degradation have been evaluated as markers of fibrosis in many studies and show some promise as a simple alternative to liver biopsy [3].

From indirect markers serum alaninaminotransferase (ALT) levels indicate liver inflammation, and high inflammatory activity is always accompanied by fibrogenesis. That is why high levels of ALT in serum are considered to have high rates of specificity and sensitivity on histological features of inflammatory activity and liver fibrosis. It was established that the increase of ALT

more than 2.5 times of the normal range reflects histological changes corresponding to A1-F1 in 28% of patients, while at the same time 26% of patients with the same histological features A1-F1 have normal ALT levels. The level of aspartat-aminotransferase (AST) has stronger correlation with fibrosis than ALT. Thus ratio  $AST/ALT > 1$  is a likely indicator of severe stages of fibrosis and cirrhosis. Ratio  $AST/ALT > 1.16$  with sensitivity of 81.3% and a specificity of 55.3% predicts the presence of cirrhosis. Combination of  $AST/ALT$  ratio with platelet levels contributes to its diagnostic value as it is known that thrombocytopenia is a marker of liver cirrhosis [2, 5, 6].

Advancing liver fibrosis is associated with reduced thrombopoietin production and increased platelet sequestration in the spleen and also with reduced clearance of AST. The AST to platelet ratio index (APRI) is easy available simple index and is calculated as follows:  $APRI = (AST/\text{upper limit of normal}) \times 100/\text{platelet count}$ . A recent meta-analysis of 22 studies, predominantly involving chronic HCV patients, made a number of observations. At an APRI threshold of 0.5, the sensitivity and specificity for significant fibrosis were 81% and 50%, respectively. At an APRI threshold of 1, the sensitivity and specificity for predicting cirrhosis were 76% and 71%, respectively [1, 6, 7].

Direct markers of liver fibrosis include a number of serum or urinary markers, which have been shown to be or are thought to be involved in the deposition of ECM. Liver fibrosis involves both quantitative and qualitative changes in ECM markers. Because some of the markers reflect fibrosis progression and others fibrosis regression, it is thought that a dynamic evaluation of ECM activity should be possible. Potential markers of fibrosis include products of collagen synthesis or degradation, enzymes involved in matrix biosynthesis or degradation, ECM glycoproteins, and proteoglycans/glycosaminoglycans. None of the currently available direct biomarkers completely fulfills the criteria for an ideal biomarker because none is liver specific and most are affected by changes in their metabolism, clearance, or excretion. But as fibrosis can occur in other organs of the body these markers are not specific for liver involvement in the process. And because of their determination is rather expensive and not every laboratory has

an opportunity to perform this these markers are not used in routine doctor's practice [1, 8].

In recent years there have been developed diagnostic indexes based on a combination of biochemical markers of liver fibrosis to improve the diagnostic value of various laboratory tests. The first group of the most widely used diagnostic panels was FibroMaks (BioPredictive, France).

Diagnostic panels FibroTest, FibroMaks and designed by French hepatologists and are an expert system based on the calculation of these biochemical parameters of blood: ALT, AST, gammaglutamiltranspeptidase (GGTP), total bilirubin, cholesterol, apolipoprotein A1, fasting glucose, gaptoglobin,  $\alpha$ -2-macroglobulin, triglycerides [9].

FibroTest includes 2 calculation algorithms – Fibrotest for the diagnosis of liver fibrosis and Aktitest to assess the necroinflammatory activity, and the panel FibroMaks in addition includes diagnostic algorithms Steatotest to determine the stage of steatosis, Ashtest to determine the degree of activity of alcoholic steatohepatitis and Nashtest to evaluate the stage of nonalcohol steatohepatitis in patients with metabolic syndrome. According to the prospective study of liver biopsies its number decreased by 46% through the use FibroMaks [10].

Fibrotest has a lot of advantages over the other methods of liver diagnosis. FibroTest is a low invasive procedure – patient just needs to donate blood from vein. In biopsy the biomaterial is taken from only one area and there is a chance that the biopate will be obtained from a relatively healthy portion, as fibrosis affects the liver heterogeneously, and FibroTest allows you to make a comprehensive assessment of the entire liver condition. FibroTest detects functional disorders of liver even before the significant morphological defects are formed which makes possible finding of the earliest stages of fibrosis. FibroTest is indispensable when it is impossible to perform a biopsy on any clinical indications, such as disturbances of the blood coagulation system [9, 10].

In the pathology of metabolic syndrome in the absence of fibrosis and steatosis the observation is recommended every 1 – 2 years. In the presence of fibrosis, which is a consequence of steatosis or steatohepatitis an appropriate treatment and control is recommended every 3 – 4 months.

Application of FibroTest will give false-positive or false-negative results at acute hepatitis, extrahepatic cholestasis, Gilbert's syndrome, acute hemolysis, acute inflammation, in patients with liver transplants. Also FibroTest has disadvantages such as restrictions on carrying out the test in most of laboratories as they do not meet the requirements of the developer system and relative high cost of research [11].

Diagnostic panel SteatoScreen allows to detect the risk of development of fibrosis and/or steatosis in different groups of patients and can be considered as a routine test for initial diagnostics of histological activity of pathological processes in liver. SteatoScreen test consists of 1 calculation algorithm and is performed on the results of mathematical processing of the same 10 biochemical blood indexes which are required for the FibroTest.

Fibrometer is a system of tests that are also based on the calculation of the index using mathematical data of biochemical blood parameters. This system consists of three sets of tests that are used depending on the etiology of the disease.

Fibrometer A is performed for suspected alcohol etiology of the disease and is not used for the diagnosis in case of combined etiology. Fibrometer V is used in the presence of chronic viral hepatitis as an isolated pathology, and when combined with alcohol etiology and/or within NAFLD. Fibrometer S is applied in case of fatty liver disease and metabolic syndrome, as well as in combination with alcoholic etiology. The limitations of using this panel are the age under 18 years, acute hepatitis, kidney failure, pregnancy, and during treatment of liver disease [12].

The difference between the FibroTest and Fibrometer systems is there different visual evaluation (Pic. 1). The FibroTest is presented as a sole scale that represents the stage of the process, and the results of Fibrometer are presented in the form of double circular scales: the inner scale shows the stage of the process (by METAVIR system) and the outer line represents an index that indicates the amount fibrotic tissue. In both systems the results are performed from 0 to 1 (or in the percent) and indicate the volume of fibrotic tissue [11, 12].

## FibroTest

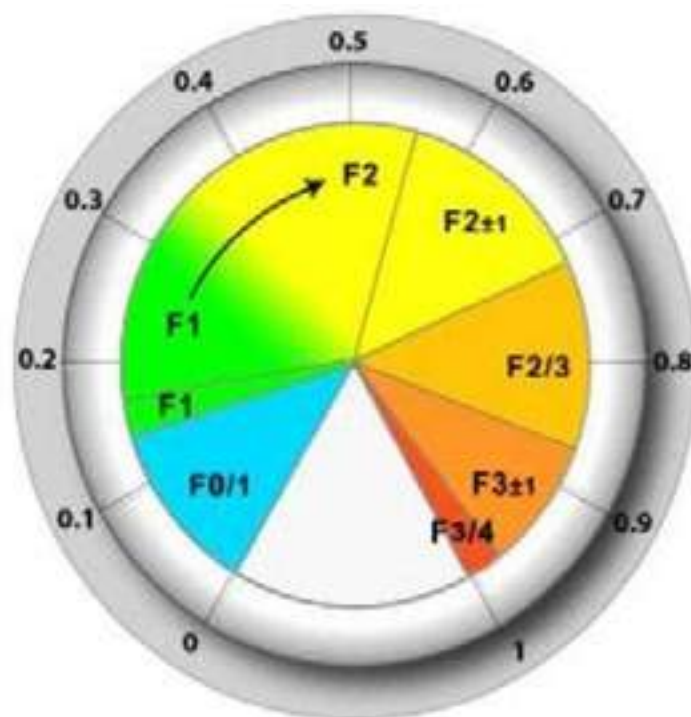
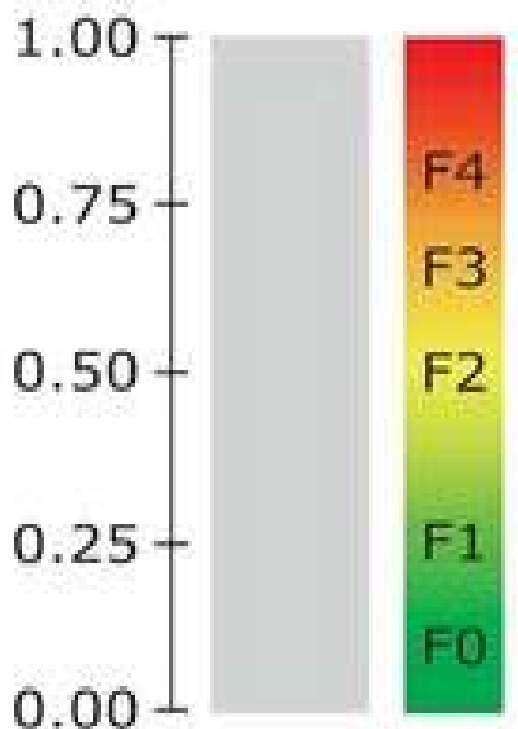


Fig.1. *FibroTest and Fibrometer scales*

There are some more tests for evaluation of morphological liver state. The scale CirrhoMeter allows to characterise the revealed fibrosis more accurately using the 3<sup>rd</sup> and the 4<sup>th</sup> stages by METAVIR. The scale InflammMeter allows a detailed assessment of necroinflammatory changes in liver. The scale shows the index and the stage of histological activity of the process [12]

Although liver biopsy remains the gold standard for assessment of liver fibrosis it does not meet all the requirements because of its potential for complications, the significant sampling

error and interobserver variability. Liver biopsy is not considered as a procedure used to monitor the treatment of patients and progression or regression of fibrotic processes. Assessment of liver fibrosis with multiple serum markers used in combination is sensitive, specific, and reproducible, suggesting they may be used in conjunction with liver biopsy to assess a range of chronic liver diseases. Noninvasive panels are suitable for assessing and particularly quantifying fibrosis but still not sensitive enough to measure small changes in the state of the ECM.

### REFERENCES:

1. Diarmuid S. Diagnosis and Quantification of fibrosis/ Diarmuid S. Manning, Nezam H. Afdhal// Gastroenterology; 2008; vol. 134, issue 6. Pp. 1670-1681.
2. William M.C. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study/ William M.C. Rosenberg, Michael Voelker, Robert Thiel etc.// Gastroenterology; 2012; vol. 127, issue 6. Pp. 1704-1713.
3. Abdi, W. Sampling variability on percutaneous liver biopsy/ Abdi, W., Millan, J.C., and Mezey, E.// Arch Intern Med. 1979; vol. 139. Pp. 667-669.
4. Julien Vergniol. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C/ Julien Vergniol, julitte Foucher, Eric Terrebonne// Gastroenterology; 2010; vol. 140, issue 7. Pp. 1970-1979.
5. Goodman, Z.D. Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: evaluation by morphometric image analysis/ Goodman, Z.D., Becker, R.L. Jr, Pockros, P.J. et al.// Hepatology. 2007; vol. 45. Pp. 886-894.
6. Schiavon, L.L. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection/ Schiavon, L.L., Schiavon, J.L., Filho, R.J. et al.// Hepatology. 2007; vol. 46. Pp. 307-314.
7. Lieber, C.S. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis/ Lieber, C.S., Weiss, D.G., Morgan, T.R. et al.// Am J Gastroenterol. 2006; vol. 101. Pp.1500-1508.
8. Afdhal, N.H. Evaluation of liver fibrosis: a concise review/ Afdhal, N.H. and Nunes, D. Am J// Gastroenterol. 2004; vol. 99. Pp.1160-1174.
9. Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C/ Castera, L., Vergniol, J., Foucher, J. et al.// Gastroenterology; 2005; vol. 128. Pp. 343-350.
10. Rossi, E. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients/ Rossi, E., Adams, L., Prins, A. et al.// Clin Chem. 2003; vol. 49; Pp. 450-454.
11. Poynard, T. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease/ Poynard, T., Morra, R., Halfon, P. et al. BMC Gastroenterol. 2007; 7. Pp. 40.
12. Sebastiani, G. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C / Sebastiani, G., Vario, A., Guido, M. et al. // J Hepatol. 2006; vol. 44. Pp. 686-693.