RS Global

ISSN 2413-1032

WORLD SCIENCE

Multidisciplinary Scientific Edition

WORLD SCIENCE

№ 10(50)
Vol.1, October 2019

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

All articles are published in open-access and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0). Hence, authors retain copyright to the content of the articles.
CC BY 4.0 License allows content to be copied, adapted, displayed, distributed, re-published or otherwise re-used for any purpose including for adaptation and commercial use provided the content is attributed. Detailed information at Creative Commons site: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

Publisher Office's address:
Dolna 17, lok. A_02
Warsaw, Poland,
00-773

Website: https://rsglobal.pl/
E-mail: editorial_office@rsglobal.pl
Tel: +48 226 0 227 03

DOI: 10.31435/rsglobal_ws
OCLC Number: 1051262033
Publisher - RS Global Sp. z O.O.
Country - Poland
Format: Print and Electronic version
Frequency: monthly
Content type: Academic/Scholarly

CHIEF EDITOR

Laputyn Roman PhD in transport systems, Associate Professor, Department of Transport Systems and Road Safety, National Transport University, Ukraine

EDITORIAL BOARD:

Nobanee Haitham Associate Professor of Finance, Abu Dhabi University, United Arab Emirates

Almazari Ahmad Professor in Financial Management, King Saud University-Kingdom of Saudi Arabia, Saudi Arabia

Lina Anastassova Full Professor in Marketing, Burgas Free University, Bulgaria

Mikiashvili Nino Professor in Econometrics and Macroeconomics, Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgia

Alkhawaldeh Abdullah Professor in Financial Philosophy, Hashemite University, Jordan

Mendebaev Toktamys Doctor of Technical Sciences, Professor, LLP "Scientific innovation center "Almas", Kazakhstan

Yakovenko Nataliya Professor, Doctor of Geography, Ivanovo State University, Shuya

Mazbayev Ordenbek Doctor of Geographical Sciences, Professor of Tourism, Eurasian National, University named after L.N.Gumilev, Kazakhstan

Sentyabrev Nikolay Professor, Doctor of Sciences, Volgograd State Academy of Physical Education, Russia

Ustenova Gulbaram Director of Education Department of the Pharmacy, Doctor of Pharmaceutical Science, Kazakh National Medical University name of Asfendiyarov, Kazakhstan

Harlamova Julia Professor, Moscow State University of Railway Transport, Russia

Kalinina Irina Professor of Chair of Medicobiological Bases of Physical Culture and Sport, Dr. Sci.Biol., FGBOU VPO Sibirsky State University of Physical Culture and Sport, Russia

Imangazinov Sagit Director, Ph. D, Pavlodar affiliated branch "SMU of Semei city", Kazakhstan

Dukhanina Irina Professor of Finance and Investment Chair, Doctor of Sciences, Moscow State Medical Dental University by A. I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation, Russian Federation

Orehowskyi Wadym Head of the Department of Social and Human Sciences, Economics and Law, Doctor of Historical Sciences, Chernivtsi Trade-Economic Institute Kyiv National Trade and Economic University, Ukraine

Peshcherov Georgy Professor, Moscow State Regional University, Russia

Mustafin Muafik Professor, Doctor of Veterinary Science, Kostanay State University named after A. Baitursynov

Ovsyanik Olga Professor, Doctor of Psychological Science, Moscow State Regional University, Russian Federation

Suprun Elina Professor, Doctor of Medicine, National University of Pharmacy, Ukraine

Kuzmenkov Sergey Professor at the Department of Physics and Didactics of Physics, Candidate of Physico-mathematical Sciences, Doctor of Pedagogic Sciences, Kherson State University

Safarov Mahmadali Doctor Technical Science, Professor Academician Academia Science Republic of Tajikistan, National Studies University "Moscow Power Institute" in Dushanbe

Omarova Vera Professor, Ph.D., Pavlodar State Pedagogical Institute, Kazakhstan

Koziar Mykola Head of the Department, Doctor of Pedagogical Sciences, National University of Water Management and Nature Resources Use, Ukraine

Tatarintseva Nina Professor, Southern Federal University, Russia

Sidorovich Marina Candidate of Biological Sciences, Doctor of Pedagogical Sciences, Full Professor, Kherson State University

Polyakova Victoria Candidate of Pedagogical Sciences, Vladimir Regional Institute for Educational Development Name L. I. Novikova, Russia

Issakova Sabira Professor, Doctor of Philology, The Aktyubinsk regional state university of K. Zhubanov, Kazakhstan

Kolesnikova Galina Professor, Taganrog Institute of Management and Economics, Russia

Utebaliyeva Gulnara Doctor of Philological Science, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan

Uzilevsky Gennady Dr. of Science, Ph.D., Russian Academy of National Economy under the President of the Russian Federation, Russian Federation

Krokhmal Nataliia Professor, Ph.D. in Philosophy, National Pedagogical Dragomanov University, Ukraine

Chornyi Oleksii D.Sc. (Eng.), Professor, Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University

Pilipenko Oleg Head of Machine Design Fundamentals Department, Doctor of Technical Sciences, Chernigiv National Technological University, Ukraine

Nyyazbekova Kulanda Candidate of pedagogical sciences, Kazakhstan

Cheshmedzhieva Margarita Doctor of Law, South-West University "Neofit Rilski", Bulgaria

Svetlana Peneva MD, dental prosthetics, Medical University - Varna, Bulgaria

Rossikhin Vasiliy Full dr., Doctor of Legal Sciences, National Law University named after Yaroslav the Wise, Ukraine

Pikhtirova Alina PhD in Veterinary science, Sumy national agrarian university, Ukraine

Temirbekova Sulukhan Dr. Sc. of Biology, Professor, Federal State Scientific Institution All-Russia Selection-Technological Institute of Horticulture and Nursery, Russian Federation

Tsymbaliuk Vitalii Professor, Doctor of Medicine, The State Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine

CONTENTS

ENGINEERING SCIENCES

Grigol Khelidze, Lena Shatakishvili, Bachana Pipia
QUANTITATIVE ASSESSMENT OF HYDROPOWER POTENTIAL BY THE IMPACTS OF CLIMATE TRANSFORMATION ON THE EXAMPLE OF THE RIVERS OF GEORGIA……. 4

ARCHITECTURE AND CONSTRUCTION

Ксеневич М. Я.
ОСНОВНІ ЗАСАДИ МЕТОДИКИ ПРОЕКТУВАННЯ СТАЛОГО РОЗВИТКУ МІСТ-ЦЕНТРІВ АГЛОМЕРАЦІЙ (рекомендації на прикладі України)…….. 10

BIOLOGY

Н. М. Рзаева, А. И. Дмитренко, А. Н. Нуруллаева, Э. Н. Панахова, М. Х. Ализаде
РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СЕТЧАТКИ В УСЛОВИЯХ ПИГМЕНТНОЙ ДИСТРОФИИ……..……..... 15

CHEMISTRY

Marina Gurgenishvili, Givi Papava, Ia Chitrekashvili, Nanuli Khotenashvili, Zurab Tabukashvili
MODIFICATION OF GRAPHITE BY A FLUORINE-CONTAINING OLIGOMER..... 22

М. М. Челтонов, С. А. Опарин, Е. Ю. Нестерова, А. Л. Кириченко, Е. Б. Устименко
ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НИТРАМИНОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В НЕЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ ИНИЦИИРОВАНИЯ..…..... 26

MEDICINE

Oleg Babak, Anna Bashkirova
CLUSTER ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC RELATIONSHIPS OF METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSION……..... 30

Valeriy P Ivanov, Mariia O Kolesnyk, Oleg N Kolesnyk
CLINICAL EXPERIENCE IN USING COMBINED FERROTHERAPY WITH L-CARNITINE IN STANDARD TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION WITH CONCOMITANT IRON DEFICIENCY ANEMIA……..... 37

Yagubova Samira Mammadhasan
ULTRASTRUCTURAL PROPERTIES OF THE ADRENAL GLANDS DURING THE ACUTE HYPOXIA……..... 41

Олена Карая
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З УРАХУВАННЯМ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ ГОМЕОСТАЗУ……..……..... 47

PHARMACY

I. A. Kostiuk, K. L. Kosyachenko
SPECIFIC FEATURES ANALYSIS OF INHALATION MEDICATION USE TO TREAT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN……..... 51

Liliia Hala
PROCESS MODEL OF IMPLEMENTATION OF GOOD PHARMACY PRACTICE IN THE ACTIVITY OF PHARMACIES OF UKRAINE……..……..... 57

ENGINEERING SCIENCES

QUANTITATIVE ASSESSMENT OF HYDROPOWER POTENTIAL BY THE IMPACTS OF CLIMATE TRANSFORMATION ON THE EXAMPLE OF THE RIVERS OF GEORGIA

Professor ***Grigol Khelidze****,*
Associate Professor ***Lena Shatakishvili****,*
Assistant ***Bachana Pipia***
Georgia, Tbilisi, Georgian Technical University

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6712

ARTICLE INFO

Received: 13 August 2019
Accepted: 20 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

Hydropower,
Hydropower resources,
Climate change,
Hydrology,
River.

ABSTRACT

The purpose of the work is the quantitative assessment of the impact of climate change on the runoff of the rivers of Georgia and, consequently, on their hydropower potential. To this end, the sections of 19 river basins located in six regions of Georgia, where natural runoff is maintained, have been reviewed – it is not regulated. The results of the study confirm the change of the water content of the selected rivers and hence their hydro-energy potential, which is related to the climate transformation process.

Citation: Grigol Khelidze, Lena Shatakishvili, Bachana Pipia. (2019) Quantitative Assessment of Hydropower Potential by the Impacts of Climate Transformation on the Example of the Rivers of Georgia. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6712

Copyright: © 2019 **Grigol Khelidze, Lena Shatakishvili, Bachana Pipia.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Hydropower resources occupy the dominant position among Georgia's natural resources. About 26,000 rivers flow across the country, with a total length of about 60,000 kilometers. Development of hydropower is considered as a priority for the development of the country's energy sector.

There are about 90 hydropower plants in the country, which generate more than 80% of the electricity in Georgia. As of 2018, annual electricity generation through hydropower plants is about 9.9 billion kWh [1], of which 6.5% comes from small power plants [2].

Signs of climate change in Georgia have been evident since the 1970s. Signs of climate change vary by region as well. Trends of climate change in 1955-1970 and 1990-2005 have been examined in Georgia's Second National Communication [3] of the United Nations Framework Convention on Climate Change (UNFCCC). During these periods, average temperature in western Georgia increased by about 0.2°C and yearly atmospheric precipitation decreased by 27 mm. As for eastern Georgia, average annual temperature increased by almost 0.3°C, and yearly atmospheric precipitation increased by 41 mm (Fig. 1).

It should be noted that the parameters characterized for climate change, accepted for Georgia as a whole do not sometimes coincide the results obtained locally in a particular region. An example of this is that the change of the yearly atmospheric precipitation totals in western Georgia is characterized by a declining trend, while in some areas of western Georgia (eg Lentekhi) there is a rising trend [4, 5].

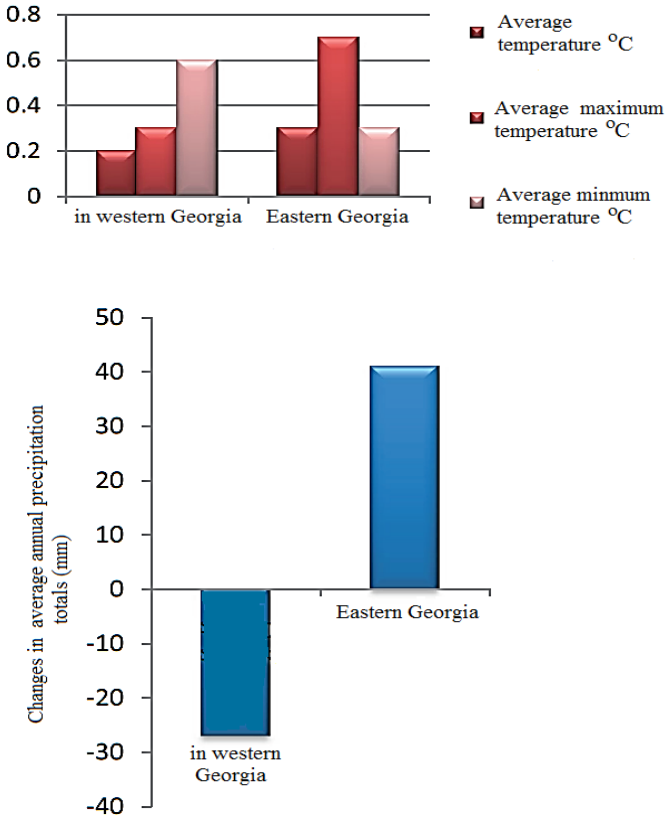


Fig. 1. Change of average temperature and atmospheric precipitation between the mean value before 1960 and the mean value for the period of 1957-2006

It should be noted that since the 1980s, the intensity of changes in both air temperature and atmospheric precipitation has especially increased. Georgia's Second National Communication about the UN Framework Convention on Climate Change also predicts changes in both seasonal and annual precipitation totals in Georgia by 2100 (Fig. 2).

The impact of climate evolution on the glacier melting process must be noted when discussing water content of the rivers of Georgia. Since the 1970s, the number of glaciers in Georgia has decreased by 13% and the area by 30% [6]. The main reason for the decrease of glacier areas is the decline of the amount of solid precipitation (snow) and the increase of average temperature. It can be argued that the decrease (melting) of glacier area is one of the main indicators of global warming. The impact of predicted climate change on the glaciers of the Enguri River Basin and consequently, on Enguri river runoff have been reviewed and analyzed in the Third National Communication of Georgia to the UN Framework Convention on Climate Change [7].

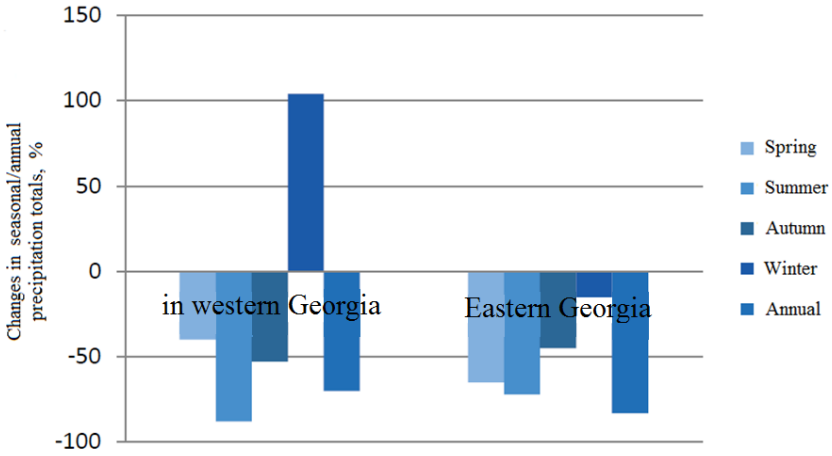


Fig. 2. Change in precipitation totals by 2100

Given all of the above, it is likely that the climate factor would affect the feeding regime and runoff of rivers in different regions of Georgia. For a quantitative assessment of such impact, it is necessary to know the characteristic parameters of river runoff (water flow), which provide information on the hydrological observation data of water flow of the study river.

Purpose of the study. The impact of climate factors on the quantitative changes in the rivers of Georgia is less studied. As for the rivers' hydropower potential, it is calculated for the rivers of Georgia based on hydrological data from the 1970s and 1980s of the 20th century [8] and does not give a complete idea of the actual hydro resource.

In order to calculate theoretical hydropower resources, it is necessary to have information on the pressure along the entire river and water consumption. Accordingly, there are several methods of calculating the hydropower potential according to the type of information available.

The following methods are used to calculate potential resources of rivers:

1. Power is depended on the length of a study area of watercourse or the fall thereof, which allows for linear or zonal counting of river resources;
2. Power is depended on the area of the basin;
3. Power is depended on the volume of the pool.

From these methods [9], the method of linear calculation of water flow capacity is the most widespread method, according to which the potential resources of a river section can be characterized by capacity and energy as follows:

$$N_{Distr.} = 9{,}81\int_{H_1}^{H_2} Q_i \cdot dH \ , \ \text{kW} \qquad (1)$$

$$Э_{Distr.} = \frac{1}{367}\int_{H_1}^{H_2} W_i \cdot dH \ , \ \text{kW} \qquad (2)$$

Wherein H_1 and H_2 represent water levels at the beginning and end of the site to be examined;

Q_i and W_i – total river flow and average annual runoff, respectively.

The values contained in these formulas are easily determined for the initial hydrological information, orographic characteristics of the river and time interval required. These values are available from state water cadastre and topographic maps, which are distinguished by their high reliability. Therefore, our choice was also based on the linear metering method, but we also took into account that the hydropower potential of the main rivers of Georgia mentioned above are calculated by these methods [8].

The replenishment of water reserves in the river is due to the type of water supply. In compliance with Georgia's natural-climatic conditions, all types of river feeding are presented: glaciers, snow, rains, groundwaters, however, under certain conditions (at the given river section) their proportion varies - the dominant species are one, two or rarely, three. The dominant type of river feeding is usually determined by the average height of the catchment basin, which varies across the rivers of Georgia [10].

Research results. In order to carry out quantitative assessment of the impact of climate change to river runoff and the energy potential, based on the hydrological data, we discussed 19 sections of the river located at the 6 regions distinguished by the different topographical, geological, climatic characteristics, where natural runoff is preserved - it is not subjected to regulation.

Calculations of the hydropower potential of the rivers were carried out in the following order:

1. Average annual water flow values of the study rivers [11] (in timetable) were found in the sections where natural runoff is maintained;
2. Average annual water flow of the river was determined for which the parameters for the representation of the average annual water flow range were determined, namely the relative mean square error ε_{Q_0} of the mean annual value and the relative mean square error ε_{Q_0} of variation coefficient. According to the requirements of the building standards and regulations in force in Georgia, each of them should not exceed $\varepsilon_{Q_0} \le 5\%$ and $\varepsilon_{C_\upsilon} \le 15\%$ respectively [12, 13]. This requirement is met for all the rivers to be studied.
3. The energy potential of the rivers to be studied for the relevant crossings was calculated. The results of the calculations are given in Table 1.

Table 1.

#	River	Section, H/S	Type of feeding by ranked fraction	Catchment area, km^2 / average height of the basin, m	Average annual water discharge, m^3/sec		Difference, %	Hydropower potential of the river, MW		Difference, %
					[7]	Authors		Authors	[7]	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Samkuris-Tskali	Kadori	Snow, ground waters, rain	119,4/ 2590	6,81	5,64	17,2 ↓	58,75	71,6	18 ↓
2	Alazani	Shakriani	Ground waters, rain, snow	2202/ 1250	45,5	43,4	4,6 ↓	73,15	132,8	45 ↓
3	Ilto	Sabue	Ground waters, rain, snow	308/ 1250	5,44	5,1	6,26 ↓	20,68	33,6	38 ↓
4	Stori	Lechuri	Ground waters, snow, rain	211,8/ 1840	8,7	8,02	7,82 ↓	37,6	53,7	30 ↓
5	Adjaris Tskali	Khulo	Rain, snow, ground waters	251/ 1600	8,54	8,26	3,28 ↓	28,23	31,4	10 ↓
6	Chirukhis-Tskali	Shuakhevi	Rain, show, ground waters	328/ 1700	11,6	9,9	14,7 ↓	50,52	64,8	22 ↓
7	Kvirila	Zestaponi	Rain, snow ground waters	2410/ 950	62,65	59,8	4,55 ↓	109	126,8	14 ↓
8	Khanistskali	Bagdati	Rain, ground waters, snow	658/ 1460	17,1	15,9	7,02 ↓	42,63	47,3	10 ↓
9	Nenskra	Lakhami	Snow, ground waters, glacier, rain	458/ 2270	27,9	30,3	8,6 ↑	240,1	224	7,2 ↑
10	Mestia-chala	Mestia	Glacier, ground waters, rain, snow	163,2/ 2750	8,24	12,8	55,3 ↑	26,3	16,4	60 ↑
11	Nakra	Naki	Glacier, ground waters, rain, snow	128,2/ 2520	8,72	11,4	30,7 ↑	76,4	60	27 ↑
12	Enguri	Skormeti	Snow, ground waters, glacier, Rain	2800/ 2310	132	118	10,6 ↓	557	629,5	12 ↓

Continuation of table 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13	Abasha	To Tekhura river outfall	Rain, ground waters, snow	350/ 380	14	11,9	15 ↓	30,65	45,7	33 ↓
14	Kasleti	To Tkheishi river outfall	Snow rain, ground waters	75,1/ 2210	3,56	4,47	20 ↓	45,23	59,6	24,1 ↓
15	Magana	To Enguri river outfall	Snow, rain, ground waters	146,8/ 1650	9,98	8,08	19 ↓	58	71,5	18,8 ↓
16	Tekhuri	To Rioni river outfall	Rain, ground waters, snow	1031/ 760	51,55	43,7	15,2 ↓	135,7	211,5	35,8 ↓
17	Natanebi	Vakijvari	Rain, ground waters, snow	80/ 1670	5,03	4,7	6,56 ↓	42,8	48,7	12,1 ↓
18	Baramidzis-tskali	To Supsa river outfall	Rain, Ground waters, Snow	74/ 1610	3,63	3,2	11,8 ↓	23,3	27,3	14,6 ↓
19	Rioni	Khidikari	Rain, Ground waters, Snow, Glacier	2002/ 1940	86,5	74,3	14,1 ↓	262,1	341,3	23,2 ↓
Total								**1918,14**	**2297,5**	**16,5 ↓**

The data stated in the table confirms the change of water content in the river to be studied and the hydropower potential accordingly, which is associated with the climate transformation process, namely:

Water discharges are increased mainly for the rivers that collects water from glaciers (Mestiachala, Nakra), which is explained by the intensification of glacier melting process. However, an excessive increase in water content corresponds to the higher value of the mean level of watershed. Along with the decrease of the glacier component (Nenskra), the increase in river water content decreases. The reduction of the average multi-year water consumption of the Enguri River (10.6%) and the increase of the average multi-year water consumption of the Nenskra River (8.6%) may be related to their collection structure. Fraction of collection the Enguri River from glacier is 21%, from snow - 32% as for the Neskra River - 19.3% and 40.2% respectively, that is to say, the increase of the snow component and the fact that the tributaries of the Enguri River at the study area are predominantly fed by snow water have reduced its water consumption. As for the Rioni River, in the feeding of which portion of the glacier is only 5.6% and its tributaries are not distinguished by glacier collection at the section, may be explained by a reduction of water consumption:

The average multi-year water discharges of those rivers, dominant type of feeding of which is the melted snow waters (Samkuristskali, Magana, Kasleti) are reduced in the sections to be examined by virtually equal intensity, which is to be explained by the absence of rough winters (reduced precipitation) in recent decades:

The trend of declining average multi-year water consumption is characteristic for the rivers, main source of water collection of which is rains (Adjaristskali, Chirukhistskali, Kvirila, Khanistskali, Abasha, Tekhuri, Natanebi, Baramidzistskali, Rioni). The catchments of these rivers are located in western Georgia and the reduction of their water content is caused by atmospheric precipitation.

Water content of mainly groundwater-fed rivers (Stori, Ilto, Alazani) is reduced, which is explained by the fact that the total fraction of sediments of the main contributing factors of groundwater to all three rivers - snow and rain is close to each other.

Conclusions. Thus, calculations performed by well-established methods in international practice have determined the average multi-year water discharges of the rivers selected in accordance with the above principle, based on hydrological observations currently available at the National Environment Agency of Georgia [11]. Water discharges obtained from the calculations are substantially different from those before 1980, confirming the impact of climate change on their water content. According to the calculated water discharges and on the basis of the methodology of calculation of the hydropower potential, the hydropower potential in the selected river sections to be examined was calculated, which differs from the currently accepted for calculation. The change in hydropower potential value for the selected rivers indicates that it may change for other rivers as well. Therefore, the issue of specifying the hydro power potential of the Georgian rivers is on the agenda.

REFERENCES

1. Electricity Balance of Georgia 2018. Electricity Market Operator. https://esco.ge/files/data/Balance/energobalans_2018_eng.pdf
2. Shatakishvili L., Khelidze G. Georgian Small HPP. ISBN-978-613-9-47663-3. LAP LAMBERT Academic Publishing, Tbilisi 2019., p. 214
3. Georgia's Second National Communication to the UNFCCC, Tbilisi 2009. http://moe.gov.ge/res/images/file-manager/erovnuli-shetyobinebebi/meore-erovnuli-shetyobineba-inglisurad.pdf
4. Lomidze I., Khelidze G., Pipia B., On the Advisability of Reassessment of Hydropower Resources of Georgian Rivers. Georgian Engineering News, №3, 2017. p. 61-64. https://techinformi.ge/gen/GEN-2017-3-REZ-ENG.pdf
5. Regional Climate Change Impacts Study for the South Caucasus Region, UNDP/ ENVSEC, 2011, http://www.envsec.org/publications/cc_report.pdf
6. Margvelashvili M., Inashvili M., Magalashvili A. Climate Change and Sustainable Development. collection of lectures notes, 2016. p. 179. http://weg.ge/sites/default/files/climate_change_and_sustainable_development.pdf
7. Georgia's Third National Communication to the UNFCCC, Tbilisi 2015. https://www.undp.org/content/dam/georgia/docs/publications/UNDP_GE_EE_Third_National_Communication_to_UNFCCC.pdf
8. Svanidze G. G., Gagua V. P., and Sukhishvili E. V., Renewable Energy Resources in Georgia (Gidrometeoizdat, Leningrad, 1987) [in Russian].
9. Shengelia P. Hydropower Plants. Publishing House – "Ganatleba", Tbilisi, 1967.
10. Khelidze G., Pipia B. Evaluation of the energy potential of Georgian rivers taking into account climate change factor. SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL - "ENERGY". №1(89). 2019. p. 71-75.
11. Georgian National Environmental Agency, http://nea.gov.ge
12. Lomidze I., Khelidze G., Pipia B. Quantitative assessment of water content of the Georgian rivers, taking into consideration existing Hydrological data. SCIENTIFIC AND TECHNICAL JOURNAL - "ENERGY" №2(86), 2018. p.40-44. http://energyonline.ge/j-2018/eng/2(86).pdf
13. Khelidze G., Pipia B. Impact of Climate Change on the Flow of Georgian Rivers. GTU AND UNIFG 1ST JOINT R&D INTERNATIONAL CONFERENCE., Book of Abstracts, Publishing House "Technical University", 2018. 89-91p. http://jordi.gtu.ge/wp-content/uploads/2019/02/JORDI-2018-abstract.pdf

ARCHITECTURE AND CONSTRUCTION

ОСНОВНІ ЗАСАДИ МЕТОДИКИ ПРОЕКТУВАННЯ СТАЛОГО РОЗВИТКУ МІСТ-ЦЕНТРІВ АГЛОМЕРАЦІЙ (рекомендації на прикладі України)

к. арх., ***Ксеневич М. Я.***
Україна, м. Київ, Українська академія архітектури

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6713

ARTICLE INFO

Received: 17 August 2019
Accepted: 22 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

development methodology,
metropolitan centers,
urban planning,
architecture.

ABSTRACT

Experience of studying and generalization of materials of research, modeling, normalization and approbation of experimental designing of a number of cities-centers of agglomerations of Ukraine, allowed to develop recommendations for a method of designing of long-term formation and sustainable development. These recommendations include solving the problems of formation and development of the structure of these cities, the step-by-step nature of their decision, the targeted, resource-normative approach of functional planning and forecasting, as well as the methodical scheme of operational organization of the design and implementation process. Setting and solving problems of long-term structure formation and sustainable development of urban complex zones, districts and districts of settlements of urban centers of agglomerations is based on the analysis of urban processes and formation of structure and infrastructure of these multifunctional entities. In solving development problems, the dynamics of changes in the structure and infrastructure of urban complex settlements are analyzed, taking into account agglomeration and regional processes and periodization of sustainable development. The proposed method of consistent and gradual choice of rational direction of sustainable development of metropolitan centers of agglomerations is based on the gradual transition from perspectives of development and long-term forecasting to problems of medium and short-term planning and design. The main purpose of this methodology is to focus on the maximum effect of urban planning, taking into account the long-term sustainable perspective with the disclosure of the mechanisms of its formation and development by finding optimal proposals between the processes of autonomization and integration of the city centers of agglomerations and zones of their impact (agglomeration, region) at each stage long-term sustainable development, taking into account development reserves.

Citation: Ксеневич М. Я. (2019) Osnovni Zasady Metodyky Proektuvannia Staloho Rozvytku Mist-Tsentriv Ahlomeratsii (Rekomendatsii na Prykladi Ukrainy). *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6713

Copyright: © 2019 **Ксеневич М. Я.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Актуальність. Враховуючи теоретичний і практичний досвід, накопичений фахівцями містобудування за тривалий час в Україні і світі щодо вирішення проблем виходу з економічної кризи, є всі підстави вважати, що саме активізація містобудівної діяльності є ключовою, інтегруючою галуззю, яка сприяє вирішенню вказаних проблем [3,4]. Досвід вивчення та узагальнення матеріалів дослідження, моделювання, нормування і апробації експериментального

проектування ряду міст-центрів агломерацій України, дозволило розробити рекомендації до методики проектування довгострокового формування та сталого розвитку. Ці рекомендації включають вирішення задач формування та розвитку структури вказаних міст, поетапний характер їх рішення, цільовий, ресурсно-нормативний підхід функціонально-планувального дослідження та прогнозування, а також методичну схему оперативної організації процесу проектування та реалізації [1,2].

Метою статті є формулювання завдань та узагальнення основних засад методики проектування сталого розвитку українських міст-центрів агломерацій, а також рекомендації щодо активізації сучасного розвитку архітектури містобудування України.

Основна частина. Задачі функціонально-планувального довгострокового формування та сталого розвитку міст-центрів агломерацій включають: аналіз і пропозиції функціонально-планувальної багаторівневої структури та її комплексних елементів та зв'язків, прогноз і планування варіантів та пріоритетів напрямів їх розвитку, а також визначення механізмів мотивації, організації та містобудівної діяльності.

Постановка та вирішення задач довгострокового формування структури та сталого розвитку міських комплексних зон, районів і мікрорайонів розселення міст-центрів агломерацій базується на аналізі процесів містобудування та формування структури та інфраструктури цих багатофункціональних утворень. У вирішенні задач розвитку виконується аналіз динаміки змін структури та інфраструктури міських комплексних утворень розселення з врахуванням агломераційних та регіональних процесів і періодизації сталого розвитку. На цій основі синтезуються альтернативні варіанти, а також здійснюється вибір пріоритетного варіанту на кожному етапі довгострокового сталого розвитку міст-центрів агломерацій.

Важливим засобом формулювання та ефективного вирішення цих задач є послідовність та взаємопов'язаність їх постановки і реалізації. Ця послідовність передбачає наступні блоки вирішення: базовий, прийняття рішення та регулювання.

Базовий блок охоплює постановки задач із визначенням тенденцій, закономірностей та взаємопов'язаного з ними формулювання проблем і цілей розвитку. У цьому ж блоці розробляються пропозиції щодо концепцій розвитку, методичні основи щодо вибору альтернатив і пріоритетів, а також визначення методів та засобів, що забезпечують ефективне вирішення задач.

Блок прийняття рішень орієнтується на розробку пропозицій щодо моделі містобудівної функціонально-планувальної організації міст-центрів агломерацій, формування альтернатив їх розвитку, вибір пріоритетного напрямку розвитку, а також встановлення переліку містобудівних заходів щодо реалізації найбільш доречного варіанту поетапного пріоритетного розвитку.

Блок регулювання складається із прогнозу результатів наслідків містобудівних заходів та їх оцінки перших етапів формування та розвитку, а також оцінки можливих результатів реалізації містобудівних заходів на наступних етапах формування та розвитку. Цей процес має ітераційний характер, що дозволяє забезпечити регулювання поетапного, циклічного та взаємопов'язаного характеру сталого розвитку на довгостроковий період.

Методологічною базою для розробки структури функціонально-планувального проектування формування та розвитку міст-центрів агломерації слугує цільовий ресурсно-нормативний підхід, що забезпечує збалансованість цілей, ресурсів і норм сталого розвитку. Таким чином, основними компонентами процесу регулювання розвитку виступають цілі формування та розвитку, необхідні ресурси та їх розподілення (обмеження) у вигляді перспективних вимог і норм, що сприяють ефективності процесів містобудування, соціальної зорієнтованості, комфортного проживання населення в великих та надвеликих містах-центрах агломерацій.

Можливість втілення цільового та ресурсно-нормативного підходу (моделювання) базується на результатах аналізу тенденцій і закономірностей містобудівних та агломераційних процесів, вимогах і критеріях якості міського середовища та принципах розвитку міст-центрів агломерацій. Визначені критерії взаємопов'язані з об'єктивно перебігаючими урбанізаційними процесами, соціальними потребами і економічними можливостями суспільства, погоджені з вимогами, які висуваються до якості міського середовища із врахуванням специфічних тенденцій і закономірностей, факторів і умов розвитку містобудівних, агломераційних та регіональних процесів.

Реалізація цілей і задач прогнозування, планування і проектування формування і розвитку міст-центрів агломерацій приводяться у дію за допомогою запропонованої нижче методики.

До основних положень містобудівної методики, що пропонується, відносяться наступні:

1. Методика, орієнтована на розробку принципово нових основ (обґрунтування, проектування та реалізації) містобудівного довгострокового формування та сталого розвитку міст-центрів агломерації. Ця методика поширюється на міста-центри агломерацій, що мають схожі умови розвитку різних економіко-географічних регіонів України. Вірогідний результат реалізації поставлених цілей і задач, що прогнозується, забезпечується за рахунок використання системних методів і раціональної мотивації і організації процесів планування, проектування та управління (регулювання) реалізацією містобудівних заходів, направлених на збалансованість інтеграційних процесів містобудування, агломерування та регіоналізації групових систем населених пунктів із процесами автономізації сталих комплексних районів розселення міст-центрів та отримання внаслідок цього містобудівного агломераційного та регіонального ефекту.

2. Враховуючи певний науково-практичний досвід та специфіку процесів містобудівного формування та розвитку, склад, взаємозв'язок і послідовність вирішення задач, пропонується побудувати принципову методичну схему, яка включає декілька базових взаємопов'язаних методико-технологічних блоків-етапів, що відповідають певній послідовності прогнозування, проектування та реалізації містобудівної діяльності. Серед них основними є:

– блок-етап планування визначає функціонально-планувальні структури, що реалізують взаємодію суб'єктів та об'єктів містобудівного планування, проектування та реалізації;

– блок-етап інформації, що забезпечує даними стимулів, обмежень і пріоритетів формування функціонально-планувальних структур міст-центрів агломерацій в умовах довгострокового сталого розвитку;

– блок-етап методичного забезпечення, розробки цільової ресурсно-нормативної моделі, що сприяє визначенню та вибору підходів (шляхів) довгострокового формування та сталого розвитку функціонально-планувальних структур міст-центрів агломерацій;

– блок-етап містобудівного проектування багаторівневих функціонально-планувальних структур міст-центрів агломерацій, що довгостроково і стало розвиваються;

– блок-етап реалізації містобудівного проекту, що забезпечує здійснення та регулювання формування та розвитку функціонально-планувальних структур міст-центрів агломерацій.

У свою чергу ці блоки-етапи поділяються на:

– ланки, де розкривається структуровані зміст і форми містобудівного процесу розміщення населення, міських функцій і відповідних територій;

– ланки, де обґрунтовується прийняття адресних рішень, соціально-ідеологічне замовлення (потреби і установки), а також природні і штучні ресурси та технологічні інвестиційні пропозиції (можливості реалізації);

– ланки, де приймаються обґрунтовані рішення: проблематика (цілеспрямування), нормування (параметризація), методологія і методика, ресурсні стимули і обмеження (балансові показники) і моделювання процесів формування та розвитку функціонально-планувальних структур (імітаційне, оптимізаційне, кібернетичне і цільове ресурсно-нормативне);

– ланки, де забезпечуються обґрунтування варіантного (альтернативного) проектування, здійснення вибору варіанту пріоритетного напрямку у розвитку міста-центра агломерації і розробка містобудівних заходів із прогнозом наслідків від їх реалізації та оцінкою вибору пріоритетів на кожному етапі довгострокового сталого розвитку;

– ланки, де реалізовується та оцінюються формування та розвиток функціонально-планувальних структур із забезпеченням врахування задоволення потреб і моніторинг зворотного зв'язку містобудівних дій, а також кореляція процесів формування та розвитку функціонально-планувальних структур на кожному етапі довгострокового сталого розвитку.

3. Вихідною інформацією для прогнозування, планування та проектування запропонованої методики є графічні та аналітичні, кількісні та якісні дані щодо населення, територій, функцій (побутових, виробничих, обслуговуючих, комунікаційних, рекреаційних і резервів розвитку), які включають:

– опорний план міста-центра в системі агломерації та регіоні, в тому числі його ландшафтно-екологічні, комунікаційно-обслуговуючі, виробничо-сельбішні і резервно-ресурсні характеристики;

– дані щодо існуючого стану і потреб довгострокового формування та сталого розвитку міських комплексних зон, районів і мікрорайонів розселення міст-центрів агломерацій, які

містять інформацію відносно населення, як суб'єкту землекористування, території, як об'єкту реалізації визначених містобудівних функцій, інфраструктур та структур з урахуванням наявності резервів довгострокового розвитку;

– характеристику історично складеної динаміки формування і розвитку функціонально-планувальних утворень, росту населення, територій та функцій в центральній, серединній і периферійній зонах міст-центрів, його структури та інфраструктури районів з показом функціонально однорідних територій і періодів амортизації містобудівних фондів.

4. На основі вихідної інформації та прийнятих гіпотез на першому етапі визначається можливість напрямку довгострокового розвитку та їх узагальнені функціонально-планувальні структури районів міст, що проектуються. На цьому етапі вирішуються задачі аналізу цілей і передпосилань щодо можливих напрямів розвитку, що прогнозуються, шляхом уточнення (кореляції) показників із врахуванням довгострокових і перспективних етапів. До складу графоаналітичних матеріалів, що розроблюються на даному етапі, включаються:

– довгостроковий прогноз амортизації і вибуття містобудівних фондів у центральній, серединній і периферійній зонах, а також у міських комплексних районах і мікрорайонах розселення міста-центра з урахуванням зони впливу на агломерацію та регіон;

– узагальнений попередній розрахунок довгострокового формування та сталого розвитку міст в системі агломерації та регіонів з урахуванням районування міста, ресурсних можливостей, розвитку цільових установок і передумов реалізації рішень, що приймаються;

– оцінка рішень, що прогнозуються, а також виявлення можливих диспропорцій в перспективі щодо реалізації прийнятого.

Так, наприклад, для міст-центрів Донецько-Макіївської агломерації на основі аналізу автором ландшафтно-урбанізованих і адміністративних утворень, що склалися, запропоновано визнати 12 сформованих базових міських сталих комплексних районів розселення, за якими була систематизована вихідна інформація і проведений попередній прогноз з урахуванням цілей і ресурсної забезпеченості на всіх етапах довгострокового формування та сталого розвитку.

5. При подальшому уточненні прогнозу і концепції на другому етапі розробляються альтернативні варіанти довгострокового формування та сталого розвитку міст-центрів агломерацій. На цій стадії вирішуються задачі середньострокового прогнозування із врахуванням періодів зміни і оновлення поколінь сімей, витрати та регенерація житлового фонду, реконструкції промислових і аграрно-промислових підприємств, відтворення екологічно чистих територій із врахуванням виявлених на попередньому етапі диспропорцій розвитку. До складу відповідних графоаналітичних матеріалів на даному етапі входять:

– схеми альтернативних варіантів на середньостроковий період, що містять містобудівні характеристики динаміки змін населення, функціонального використання відповідних територій і резервів росту, структури і інфраструктури міських сталих комплексних районів і мікрорайонів розселення;

– розрахунок параметрів вказаних альтернативних варіантів, зонування, формування та розвиток міських територій з врахуванням зони впливу;

– аналіз і оцінка альтернативних варіантів;

– розробка і параметризація пропозицій (моделі) функціонально-планувального довгострокового формування та сталого розвитку міст-центрів агломерацій.

6. В результаті аналізу пропозицій і оцінки альтернативних варіантів на базі розроблених вимог і критеріїв, принципів та цільового ресурсно-нормативного підходу (моделі) розробляється пріоритетний варіант із поглибленою проробкою короткострокового прогнозу формування та розвитку міста-центра агломерації, що враховує необхідність отримання поетапного містобудівного ефекту, як на рівні міста-центра, так і на рівні міських сталих комплексних районів розселення і зони впливу на агломерацію і регіон. Склад графоаналітичних матеріалів даного етапу, що передбачає вироблення пріоритетів першочергових дій формування та розвитку міста-центра аглоерації, містить:

– схему пріоритетного варіанту на короткостроковий період, що включає перелік характеристик міських сталих комплексних зон, районів і мікрорайонів розселення міста-центра та територій їх реалізації з врахуванням резервів їх розвитку на середньострокову і довгострокову перспективу;

– розрахунок параметрів містобудівних компонентів пріоритетного варіанту по категоріях населення, територіях, функціях і резервах формування та розвитку міських сталих комплексних різнорівневих планувальних утворень розселення міст-центрів агломерацій;

– аналіз і оцінка пріоритетного варіанту з метою розробки системи містобудівних заходів і пропозицій щодо обсягів його реалізації.

7. Завершуючим кроком процесу є розробка системи містобудівних заходів і прогнозу наслідків їх реалізації та можливих відхилень від прийнятого варіанту із наступним обгрунтуванням та коригуванням містобудівних рішень і оцінки результатів коригування.

До складу заходів входять визначення етапів елементів і зон міст-центрів агломерацій, у тому числі етапи: короткостроковий період – 20-25 років, середньостроковий період – 50-75 років, довгостроковий – 75-100 років і перспективний – більше 100 років. Крім того компоненти, елементи і зони міста-центра агломерації відповідно: міські сталі житлові комплексні райони розселення, структури та інфраструктури, що включають сельбіще, виробництво, обслуговування, комунікації, озеленення і резерви розвитку та центральні, серединні, периферійні та приміські зони.

Запропонована методика послідовного і поетапного вибору раціонального напряму сталого розвитку міст-центрів агломерацій ґрунтується на поступовому переході від перспектив розвитку і довгострокового прогнозування до проблем середньострокового і короткострокового планування і проектування. Основним змістом цієї методики є орієнтація на максимальний ефект містобудування із врахуванням довгострокової сталої перспективи із розкриттям механізмів його реалізації формування та розвитку шляхом знаходження оптимальних пропозицій між процесами автономізації і інтеграції структури міст-центрів агломерацій та зони їх впливу (агломерація, регіон) на кожному етапі їх довгострокового сталого розвитку з врахуванням резервів розвитку.

Висновки. Втілення запропонованої методики сталого розвитку у практику містобудівного проектування дозволить забезпечити:

– підвищення рівня обґрунтованості і об’єктивності прогнозу альтернативних і пріоритетних варіантів розвитку міст-центрів агломерацій із залученням мінімально необхідного і систематизованого об’єму вихідної інформації, пов’язаного із довгостроковим, середньостроковим і короткостроковим прогнозуванням, плануванням і проектуванням;

– зниження непродуктивних витрат часу проектувальника та управління завдяки простоті, відсутності протиріч і оперативності запропонованої методики, що відповідає логіці прогнозування і проектування;

– підвищення якості містобудівних рішень, що виникають як наслідок взаємозв’язку проектних і дослідницьких підходів;

– удосконалення системи містобудівних норм і правил із врахуванням специфіки міст-центрів і розселення в них;

– можливість створення банку даних щодо видів і типів функціонально- планувальних утворень, системно пов’язаних по зонах міста-центра агломерації та етапах їх довгострокового розвитку з метою багаторазового використання близьких за умовами розвитку містобудівних ситуацій і можливості, при подальшому допрацюванні, автоматизації проектного процесу і моніторингу містобудівної діяльності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ксеневич М.Я. Наукові основи становлення і розвитку української архітектури містобудування / Монографія та додатки. – Житомир, «Волинь», 2017. – 648 с.
2. Ксеневич М. Я. Українська архітектура, її визначальний контекст у просторі, часі, інформації. Основи українського архітектурознавства. – Київ: Українська академія архітектури, Київський національний університет будівництва і архітектури, «МП Леся», 2005. – 426 с.
3. Тімохін В. О. Основи містобудування / Навчальний посібник. – Київ: ІЗМН, 1996. – 216 с.
4. Фомін І. О. Основи теорії містобудування / Підручник. – Київ: Наукова думка, 1997. – 191 с.

BIOLOGY

РОЛЬ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СЕТЧАТКИ В УСЛОВИЯХ ПИГМЕНТНОЙ ДИСТРОФИИ

Н. М. Рзаева, А. И. Дмитренко, А. Н. Нуруллаева, Э. Н. Панахова, М. Х. Ализаде
Институт физиологии им. А. И. Караева Национальной Академии Наук Азербайджана, Азербайджан

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6714

ARTICLE INFO

Received: 11 August 2019
Accepted: 16 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

retinogramm,
pigmentary dystrophy,
a - b -components,
PD,
Stem Cell.

ABSTRACT

Researching some aspects of functioning retina performance in conditions of pigmentary dystrophy (PD) will allow revealing a number of features regarding its existence and sequence of restoration both as respector and neural systems.Research objecture. To investigate dynamics of formation of electroretinogram (ERG) in conditions of retina PD. Materials and methods. Chronic experiments were conducted on awake rabbits for a month in the norm and condition of PD. Results. The received results testily that formation a – and b – ERG components in condition of PD was ambiguous. Amplitudes of a – waves higher (76,4%) than those of b – waves (44,4%). Conclusion. Partial recovery of ERG components is a result of the inclusion of retina backup mechanisms capable of withstanding pathological process and restoring vision.

Citation: Н. М. Рзаева, А. И. Дмитренко, А. Н. Нуруллаева, Э. Н. Панахова, М. Х. Ализаде. (2019) The Role Compensatory Mechanisms of Retina in Conditions of Pigmentary Dystrophy. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6714

Copyright: © 2019 **Н. М. Рзаева, А. И. Дмитренко, А. Н. Нуруллаева, Э. Н. Панахова, М. Х. Ализаде.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Раскрытие некоторых интимных механизмов функционирования периферического отдела зрительной системы - сетчатки- в условиях пигментной дистрофии позволит выявить некоторые особенности этой весьма сложной структуры, в функцию которой входит - первичная обработка зрительной перцепции.

Чтобы изучить различные заболевания сетчатки необходимо воспроизводить их. Проведение электрофизиологических, гистологических, биохимических, гистохимических и др. методов исследований на людях, страдающих глазными болезнями, практически невозможно. Для решения этой проблемы создают их экспериментально на животных, что в дальнейшем позволит дополнить сведения о причинах заболевания глаз у человека

Для объяснения патогенеза пигментной дегенерации сетчатки проводились исследования ретинопатий, вызванных введением в общее кровяное русло токсических веществ, действующих на сетчатку [1,2,3] Наиболее сходными с пигментным ретинитом оказались дегенерации сетчатки, вызванные солями йода и фенотиазина.

Впервые W.K.Noell [4] обратил внимание на значительное сходство монойодуксусной кислоты (МИУК) с одной стороны и проявлениями пигментного ретинита человека – с другой. В работах и других авторов [5,6] было показано, что электрический ответ сетчатки изменялся довольно быстро после инъекции монойодацетата и исчезал полностью в течение первых пяти минут почти у всех экспериментальных животных.

В работах Абдуллаев Г.Б. и др [7], Рзаевой Н.М., Дмитренко А.И.[5] было показано, что в условиях пигментной дистрофии сетчатки поражаются в первую очередь и в большей степени

наружные сегменты фоторецепторов, формирующие ранний рецепторный потенциал, который является одним из самых ранних показателей развития ПД. При этом порог формирования его увеличивался с 1,5-2 Дж до 5-7 Дж, а с увеличением сроков развития патологии, в процесс вовлекались уже как внутренние сегменты фоторецепторов, так и нейрональные элементы сетчатки. При этом уменьшались амплитудные параметры a- и b- компонентов ЭРГ, осцилляторные потенциалы, а также экстрапотенциалы [5].

Вопрос о существовании компенсаторных процессов в сетчатке является весьма актуальным.

Использование в качестве теста a- и b компонентов ЭРГ позволит выявить наличие компенсаторных механизмов сетчатки, которые в условиях патологии способны в какой-то степени восстанавливает ее функцию. Полученные результаты, возможно, дадут дополнительный материал для клинической офтальмологии в отношении оценки функционального состояния сетчатки в связи с конкретными проявлениями ее структурных нарушений. Решение этого вопроса может иметь отношение к расшифровке механизма существования компенсаторных процессов в зрительной системе при нарушении ее периферического отдела.

Задачей настоящих исследований - проследить в течение месяца динамику формирования a- и b-компонентов ЭРГ в условиях пигментной дистрофии сетчатки и выявить существование компенсаторных процессов в ней.

Материалы и методы.

Опыты проводились в хронических условиях экспериментов на бодрствующих кроликах. Исследовалась ЭРГ в контроле и при пигментной дистрофии сетчатки в течение месяца. Для регистрации ЭРГ использовались интенсивности световых стимулов 0,016 Дж; 0,068Дж; 0,45Дж; 1,4Дж. Для создания ПД в ушную вену вводили раствор МИУК из расчета 25мг/кг. В работе представлены средние статистические данные амплитудных параметров a- и b -компонентов ЭРГ, как в абсолютных величинах (mkV), так и в процентном отношении к контролю. Проводились не только электрофизиологические, но и гистологические исследования.

Результаты и обсуждение.

Установлено, что в условиях ПД сетчатки наблюдалось выраженное подавление a- и b – компонентов ЭРГ. Так, в контроле в диапазоне исследуемых интенсивностей световых стимулов 0,016 Дж, 0,068 Дж, 0,45 Дж и 1,4Дж амплитуда a-волны в среднем составляла соответственно 46,6mkV, 94,8mkV, 106,2mkV. Следует отметить, что при интенсивности света 0,016Дж, в наших экспериментах a-волна не регистрировалась . Что касается b-волны, то в контроле амплитуда ее в среднем составляла соответственно 159.4mkV, 162,5mkV, 211,2mkV и 222,3mkV. (рис.4)

На ранних этапах развития ПД выявлено, что после введения МИУК развивалась характерная патология (рис.1,2,3), которая проявлялась в резком снижении амплитудных параметров исследуемых компонентов ЭРГ на световые стимулы различной интенсивности.

Так, на 5 день наблюдалось весьма выраженное уменьшение a - и b-волн. При интенсивности света 0,016 Дж ЭРГ не регистрировалась, а при последующих – 0,068Дж; 0,45Дж и 1,4Дж a-волна составляла соответственно 12,5±2mkV (30,8%); 22,3±2mkV (30,5%) и 24,5±4mkV (22,6%); b-волна - 31,2±2mkV (19,2%), 37,5±2mkV (23,2%), 45,3±4mkV (24,3%) от контроль - 100% (рис.4).

Такое резкое уменьшение амплитудных параметров компонентов

ЭРГ, по-видимому, свидетельствует о том, что нарушен самый первичный физико-химический механизм, связанный с фотолизом родопсина в дисках наружных сегментов фоторецепторов (9). По данным W.K.Noell [10] при дистрофии сетчатки, вызванной введением МИУК, патологический процесс в первую очередь развивается в пигментном эпителии и в большей степени поражается скотопическая система. Об этом свидетельствуют данные [8], полученные при исследовании в условиях патологии изменений суммарной амплитуды ЭРГ, вызванной активности в верхних буграх четверохолмия (ВБЧ) и зрительной коре (ЗК). Так, амплитуда ЭРГ по сравнению с контролем подавлялась на 36-48%, вызванные потенциалы (ВП) ВБЧ - на 85-90%, а ВП ЗК всего лишь на 25-35%. Этот факт указывает на то, что в отличии от ЗК и сетчатки, в генезе которых принимают участие как скотопическая так и фотопическая системы, ВБЧ имеют вход только от скотопической системы. Следовательно, при патологии сетчатки в первую очередь и в большей степени страдает именно ее палочковый аппарат. На 14 день отмечались некоторые сдвиги в функциональном состоянии сетчатки, о чем свидетельствуют возросшие амплитудные параметры компонентов ЭРГ. Так, при интенсивностях света 0,016 Дж, 0,068Дж, 0,45Дж и 1,4Дж a-волна составляла соответственно

12,5±2мкV(61,5%), 22,3±2мкV(363%), 24,5±4мкV(33,3) исходной величины, а b-волна – 56,3±3мкV (36%), 62,5±5мкV(38,4%), 62,5±4мкV, (29,6%), 63,5±6мкV (32,9%).

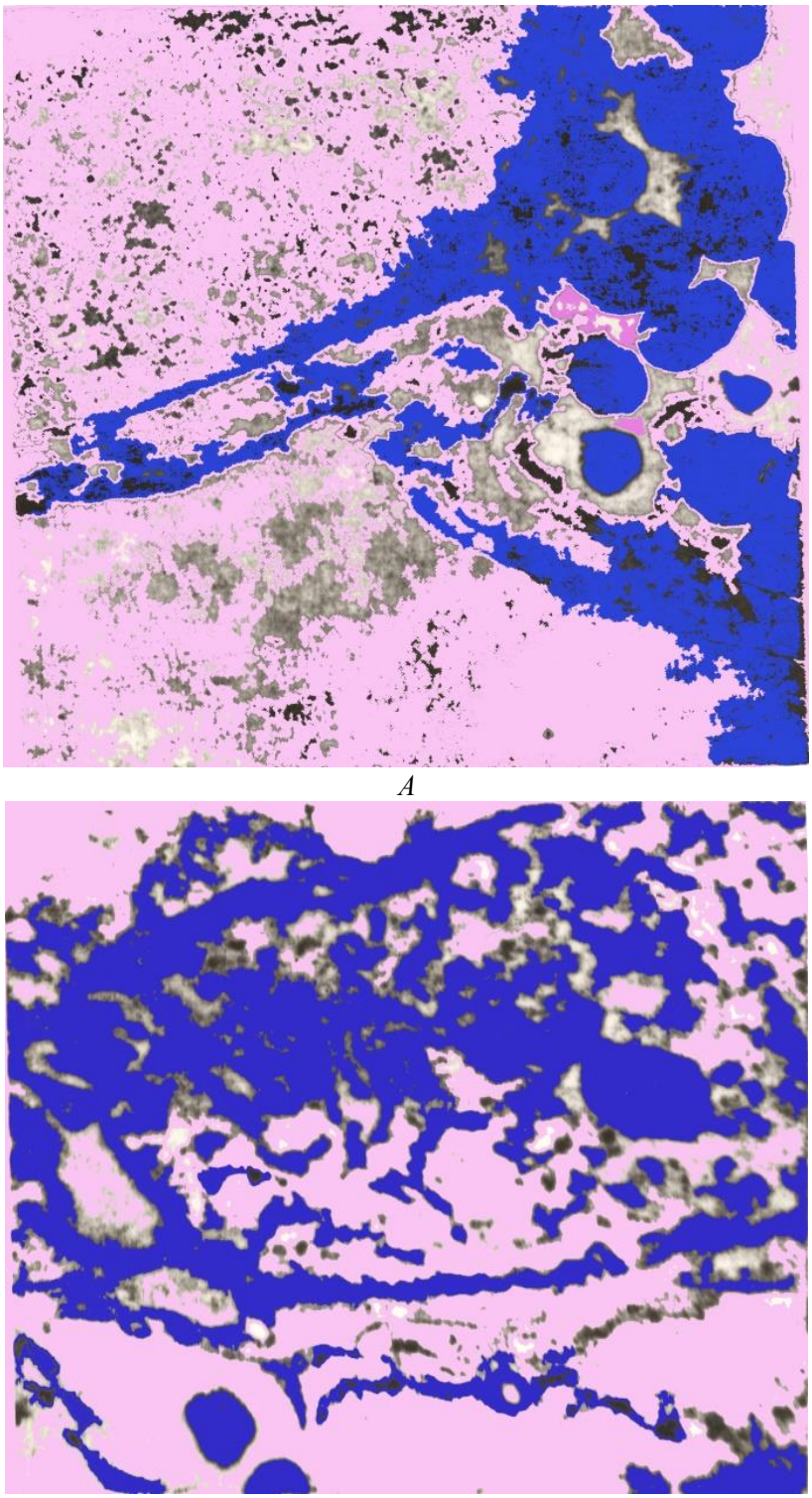
Рис.1 А. Нормальная структура пигментной клетки сетчатой оболочки.

Прирост амплитудных параметров а- и b –компонентов ЭРГ свидетельствует о положительной тенденции, которая сохранялась на протяжении всего последующего периода.

Так, на 27 день а-волна увеличивалась и ее амплитуда при тех же интенсивностях уже составляла соответственно 31,2±2мкV (78,8%), 43±2мкV(63,6%), 75,2±3мкV(70,5%). При этом амплитуда b-волны- 62,5±1,5мкV (32,9%),58,8±2мкV (34,9%),68,8±3мкV(32,2%), 62,5±5мкV. На 31 день при тех же интенсивностях света а-волна составляла 31,2±2мкV(76,8%), 62,5±2мкV(76,2%), 81,2±2мкV(76,4%), а b – волна - 93,8±5мкV(58,9%), 106,2±3мкV(65,3%), 87,5±4мкV(41,4%), 100,8±2мкV (44,4%).

Таким образом, исследуя в течение месяца формирование а- и b- компонентов ЭРГ в условиях ПД сетчатки, было выявлено выраженное увеличение амплитуды а-волны. Что касается b-волны, то она оставалась значительно меньше контрольной величины.

Обсуждение. Из анализа полученных результатов с учетом литературных данных следует, что сетчатка располагает нервными элементами, которые обладают удивительной способностью восстанавливать не только клеточные элементы, но и ее функцию.



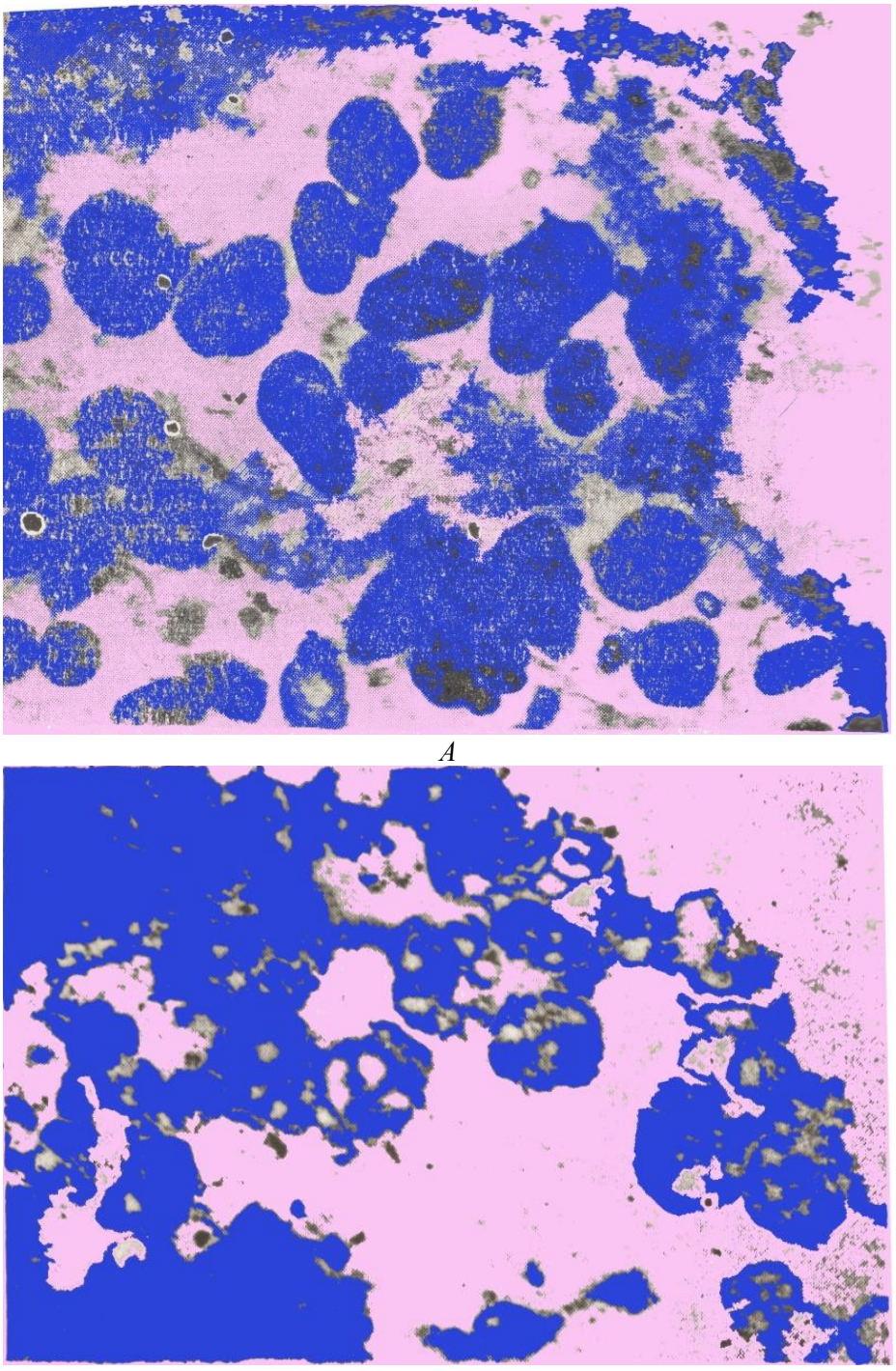
А

Б

Рис.2. А – часть пигментной клетки, скопление пигмента в цитоплазме, набухание цитоплазматической мембраны. Увел.х115000.
Б - деструктивные изменения в ядре пигментной клетки. Проникновение пигмента в ядро. Увел.х50000.

Наиболее важное ключевое значение в механизме восстановления либо генерации новых нейрональных элементов [11] в различных структурах мозга, имеет нейротрофический фактор, т.е. фактор роста нервов (NGF), являющийся «началом начал». Первостепенную роль при этом выполняют нейротрофины, участвующие в реабилитации структуры и ее функции, активизирующие тем самым, естественные компенсаторные механизмы в поврежденных клетках сетчатки. Из этого следует, что восстановление а-волны ЭРГ, в генезе которой принимают участие фоторецепторы и

горизонтальные клетки [9], по-видимому, связано с пигментным эпителием, который обладает уникальной особенностью к самоорганизации и трансдифференцированию, что позволяет ему осуществлять воспроизведение клеточных образований в том числе и фоторецепторов [12].



А

Б

Рис. 3. А – скопление пигмента в межклеточном пространстве среды и разрушенных элементов клетки. Увел.х100000.
Б—клетки пигментного эпителия в различной стадии дистрофии-в одних пигмент исчезает,а в других накапливается.Увел.х300.

Весьма существенный интерес представляют исследования, проведенные на лягушках G.V. Lopashov и O.G. Stroeva [13]: удалялись все слои сетчатки кроме неповрежденного пигментного эпителия. После аллогенной трансплантации в место дефекта тканей глаза мелкого кусочка сетчатки, взятого у головастика, пигментный эпителий полностью восстанавливал зрительную функцию.

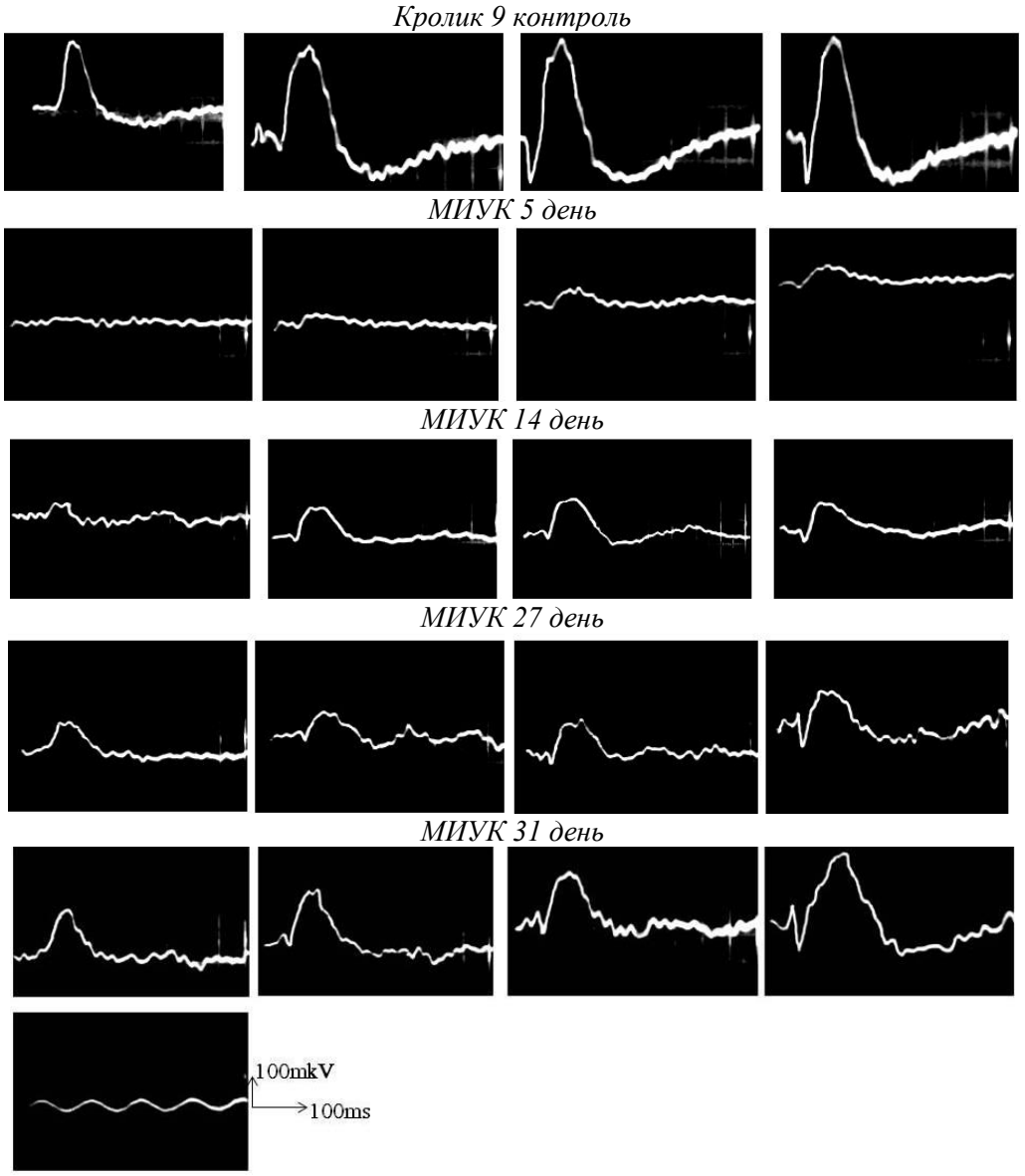


Рис.4. Динамика формирования a- и b-компонентов ЭРГ при пигментной дистрофии сетчатки. Цифры – дни регистрации ЭРГ при ПД сетчатки. Калибровка – 50мкв, 50мс.

Исследованиями Salero E. et al. [14] было показано, что клетки пигментного эпителия сетчатки могут быть хорошим ресурсом для заменительной терапии заболеваний глаз таких, как возрастная макулярная дегенерация и болезнь Штаргардта.

Нельзя исключить и тот факт, что в процессе восстановления функции сетчатки немаловажное значение имеют и мюллеровские клетки (МК), которые являются преобладающими клетками и проходят через все слои сетчатки в виде стержня. Их ядра расположены на уровне биполярных клеток, а отростки достигают наружной и внутренней пограничных мембран. Своими аксонами МК окружают нейроны сетчатки и их дендриты. Так, S.Blackshow et al. [15] на основании экспериментальных данных показали, что МК способны дать начало развитию различных элементов сетчатки. Авторы установили, что после острого нейротаксического повреждения в сетчатке млекопитающих in vivo МК дифференцируются и производят в ней различные нейроны.

Из этих фактов, следует что частичное восстановление b-волны ЭРГ, в генезе которой принимает участие слой нейрональных элементов сетчатки, связано с усилением активности МК. Согласно литературным данным, нельзя исключить и участия в этом процессе пигментного эпителия и, возможно, других клеточных элементов внутреннего ядерного слоя сетчатки.

Таким образом, нарушение нормального функционирования сетчатки в условиях патологии связано с весьма сложными процессами, протекающими в ней [16,17]. В то же время

динамика частичного восстановления компонентов ЭРГ в эксперименте свидетельствует об активизации в сетчатке компенсаторных процессов, Результатом этого является тот факт, что в патологический процесс включаются ее резервные механизмы сетчатки способные в какой-то степени противостоять ему процессам и восстанавливать зрение.

Детальное изучение компенсаторных механизмов сетчатки позволит расширить и углубить существующие представления о клеточной трансформации роста, что приведет к более глубокому и всестороннему пониманию развития различных форм патологии сетчатки.

Выводы.

1. Выявлено существование компенсаторных процессов в сетчатке, обусловливающих частичное восстановление a- и b-компонентов ЭРГ в условиях пигментной дистрофии.

2. Динамика восстановления амплитудных параметров компонентов ЭРГ в течение месяца неоднозначна: a-волна восстанавливалась до 76,4%, b-волна до 44,4%.

3. Активность компенсаторных процессов в сетчатке в большей степени выражена в пигментном эпителии, чем в нейрональном слое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asakava K., Ishikawa H., Uga S. and etc,. Histopathological Changes of İnner Retina. Optic Disc and optic Nerve in Rabbit üith Advanced Retinis Pigmentosa. Neuroophthalmology 2016; 40 (6): 296-291
2. Hirota R., Kondo M., Ueno S., Sakai T., Koyasu T., Terasaki H., Photoreceptor and post-photoreceptoral contributions to photopic ERG a-wave in rhodopsin P347L transgenic rabbits. Invest. Ophthalmol. Vis.Sci.2012: 53(3) P.1467-72
3. Cytoprotective Effects of a NoveiNrt2 Activator, RS9, in Rhadopsin Pro 347 Leu Rabbits. 2016, 41(8): 1123-1126
4. Noell W.K. The effect of iodeacetate on the vertebrate retina. //J.Cell Comp.Physiol. 1951; 37: 1: 288-307. doi.org/10.1002/jcp.1030370209
5. Мирюсифова Х.М., Мамедов З.Г. Сравнительный анализ влияния электрической стимуляции различных структур головного мозга на восстановление наружных слоев сетчатки в условиях ретинальной дистрофии.//М., Журн. Естественные итехнические науки.2013.№4,т.66.с.108-112.
6. Бабаев Х.Ф., Шукюрова П. А. Экспериментальное исследование действия шафрана посевного (Crocus sativus L.) при таксическом поражении сетчатки. Журн.”Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук”.М.2016.№7.с.28-35.
7. Абдуллаев Г.Б., Эфендиев Н.М., Гаджиева Н.А., Гасанов Г.Г., Несруллаева Г.М., Мелик-Асланова П.С., Панахова Э.Н. Изучение влияния селенсодержащих пищевых экстрактов на зрительную функцию при дистрофии сетчатки.// Матер второй научн.конф. “Селен в биологии, ”Баку, Из-во“ЭЛМ”. 1976; 14-23.
8. Рзаева Н., Дмитренко А.И. Гипоталамус и зрение. Нейрофизиологические особенности функционирования зрительной системы. Германия. LAP LAMBERT Academik Publishing. 2012; 317.
9. Рзаева Н.М. Нейрофизиологические особенности некоторых аспектов функционирования зрительной системы. Баку.2009.175 С
10. Noell W.K. Azide-sensitive Potential Difference Across the eye-Bulb. American J.Physiology.1952; 170: 1: 217-238.
11. Cohen S. Nobel lecture. Epidermal growth factor.// Bioscience Reports.1986; 6(12): 1017-1028. doi.org/10.1007/bf01141022
12. Вит В.В. Роль пигментного эпителия в жизнедеятельности сетчатки.// Мир офтальмологии. 2012
13. Lopashov and O.G Stroeva. Morphogenesis of the Vertebrate Eye.// Adv. in Morphogenesis. 1961; 1:231-377 doi.org/10.1016/b978-1-4831-9948-1.50012-7
14. Salero E., Blenkinsop T.A., Corneo B.et al..Adult Human RPE Can Be Activated into a Mulltipotent Stem Cell that Prooduces Masenchymal Rzayeva N.M, Dmitrenko A.I. Gipotalamus and sight. Neurophysiological features of functioning of visual sys-tem. Germany. LAP LAMBERT Academik Publishing. 2012; 317.
15. Blaskshow S.et al., Genomic Analysis of Mouse Retinal Development.// J.PLOS.Biology.2004; 2: 1411-1431
16. Новохатский А.С..Монологи и диалоги по нейроофтальмологии и клинической физиологии зрения. //Луганск. 2008; 27
17. Горбунов А.В., Осокин Ю.Ю. Современная тактика лечения дистрофических заболеваний сетчатки у пациентов старшей возрастной группы. //Успехи геронтологии. М.Медицина.2009; 4

CHEMISTRY

MODIFICATION OF GRAPHITE BY A FLUORINE-CONTAINING OLIGOMER

Doctor ***Marina Gurgenishvili,***
Professor, Doctor ***Givi Papava,***
Doctor ***Ia Chitrekashvili,***
Nanuli Khotenashvili,
Zurab Tabukashvili

Georgia, Tbilisi, Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry of Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6715

ARTICLE INFO

Received: 14 August 2019
Accepted: 12 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

Graphite, modification, diffractometer, chloroperfluorododecylfluoro sulfate, oligomer.

ABSTRACT

Impact of the process of modification on graphite structure at the application of fluorine-containing oligomer - chloroperfluorododecylfluoro sulfate has been studied. It was shown that during this process graphite structure doesn't change. Only particles of chloroperfluorododecylfluoro sulfate are destructed into monolayers, which are spread in graphite intercrystalline voids. At the mechanical impact it protects graphite from destruction and correspondingly, improves some of its tribotechnical characteristics.

Citation: Marina Gurgenishvili, Givi Papava, Ia Chitrekashvili, Nanuli Khotenashvili, Zurab Tabukashvili. (2019) Modification of Graphite by a Fluorine-Containing Oligomer. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6715

Copyright: © 2019 **Marina Gurgenishvili, Givi Papava, Ia Chitrekashvili, Nanuli Khotenashvili, Zurab Tabukashvili.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Graphite, thanks to its unique properties is widely used in various spheres of human activity, including production of antifriction materials [1,2]. In solid antifriction materials it can be used as a matrix, as well as additive; in plastic and liquid lubricants –as admix, and in polymer self-lubricating antifriction materials - as filler. Exploitation properties of these materials depend significantly on the properties of graphite. Therefore, graphite is often subjected to modification. Selection of modified graphite for any definite material is made according to definite technical demands. Therefore, widening of nomenclature of such modified graphite is a rather urgent task.

The present paper deals with graphite modification by the use of fluorine-containing oligomer - chloroperfluorododecylfluoro sulfate. As it turned out, lubricating properties of such graphite are improved markedly. This conditioned our interest to study the effect of this process on graphite structure, in order to determine the mechanism of improvement of antifriction properties.

Materials and methods. Initial materials were natural crystalline graphite and fluorine-containing oligomer -12- chloroperfluorododecylfluoro sulfate (FDS), obtained from 1-hydro-12-chloroperfluorododecane via treatment by peroxide sulphuryl di-fluorine in conditions analogous to those described earlier for 1-hydro per fluorine alkenes [3].

$$Cl(CF_2)_{12}H + S_2O_6F_2 \xrightarrow[-HSO_2F]{} Cl(CF_2)_{12}OSO_2F.$$

Samples of modified graphite were prepared by joint treatment of graphite and FDS mixture in vibrating mill or by friction between two steel discs at P=1kg/cm charge and V=0,35m/sec rate for 4 minutes. Lubricating properties of the initial and modified graphite were estimated by their testing between two fractionating solid surfaces, at the terms of speed increase by definite intervals. Speed limit value corresponded to instantaneous growth of friction coefficient.

Investigation of the initial specimens and those obtained by their treatment was performed by X-ray method on a diffractometer "DRON-1, at CuKa emission terms. Samples were subjected to X-ray diffraction roentgenography in isotropic state in the form of powder or paste. To receive X-ray diffraction patterns of the product obtained by friction, metal sample together with the layer rubbed on it, was placed in diffractometer. At the reflection analysis we obtained diffraction patterns of graphite-FDS mix surface layer.

Results and analysis. Let's consider the structure of initial materials first. Graphite structure is known (3). The main diffraction maximum (002) of graphite $2\theta = 26{,}6^0$ (d_{002}=3,35A). Fig 1 offers diffraction pattern of FDS, on which ciphers 2, 3, 4, 5 and 6 refer to the order of reflection, corresponding to the main reflex d_1 = 17,80 A. We have also the reflex d_2 = 4,90Å and wide maximum in the region 2θ from 32 to 44^0. Diffraction picture obtained from FDS is analogous to diffraction obtained from paraffin and other substances possessing laminated structure. Period d_1 = 17,80 Å is inter-laminar period and it characterizes thickness of one layer. System of parallel layers is well ordered and extended at significant distance. This is proved by great quantity of orders of reflection from the main period d_1. Six reflection orders are seldom observed even in highly regulated laminated structures. Reflex, that corresponds to $2\theta = 18.15^0$ (d_2 = 4,90 Å) is not inter-laminar, it is intra-laminar. Inter-planar spacing d_2 = 4,90A and wide maximums $32\text{-}44^0$ characterize inter molecular spacings in the layer. In diffraction pattern of polytetrafluoro ethylene (PTFE), the high-molecular analogue of FDS, the main maximum also corresponds to d_2 = 4,90 Å, and the remaining two reflexes are at 2θ 37,3 and $41{,}5^0$. Intra-laminar maximums of FDS correspond to reflexes of PTFE, but maximums 37,3 and $41{,}5^0$ are not resolved. Thus, it can be stated that molecules in the layer of FDS, are positioned approximately, as in the structure of PTFE, but with lower degree of order.

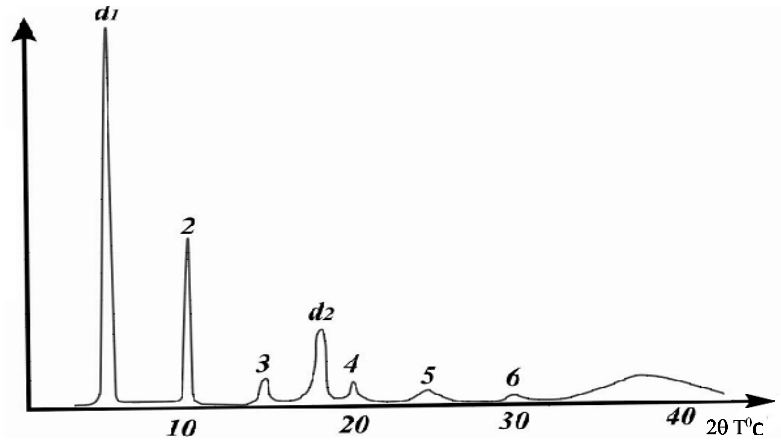
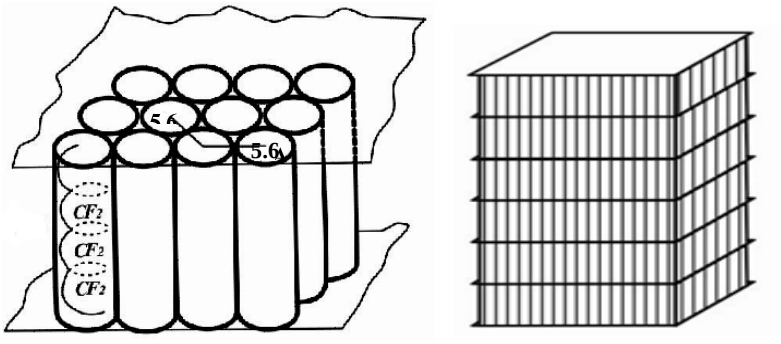


Fig. 1. Diffraction patterns of FDS



(a) *(b)*

Fig. 2. Scheme of structure of one FDS layer (a) and of a crystallite consisting of parallel layers (b).

Since molecule axes in PTFE structure are perpendicular to elemental cell plane, molecular axes in FDS structure should be perpendicular to layer plane. Fig 2 gives a scheme of structure of one FDS layer and a scheme of FDS crystalline, consisting of parallel layers. Molecules in the layer are positioned in approximately hexagonal lattice with inter molecular space 5,6 Å. Length of all molecules is strictly constant and equals to 17,80 A. It proves that FDS molecules are mono-dispersive and have similar molecular masses. In PTFE structure 13 CF_2 (4) groups coincide with a period 16,9 Å. One group along the chain axis coincides with a segment 1,3 Å. Conformation of end groups OSO_2H is not known precisely. We can assume approximately that CF_2 – O - SO_2F length along the chain axis equals to 4,5 A (5). Then 17,8 – 4,5 = 14,3 Å and 14,3/1,3 = 11, which corresponds to 12 groups of CF_2. Thus, FDS molecules in one layer are packed in hexagonal lattice with inter-chain spacing 5,6 Å. Molecule length or thickness of a layer is 17,80 Å. In the initial FDS layers are parallel and are packed in a crystallite, consisting of many layers.

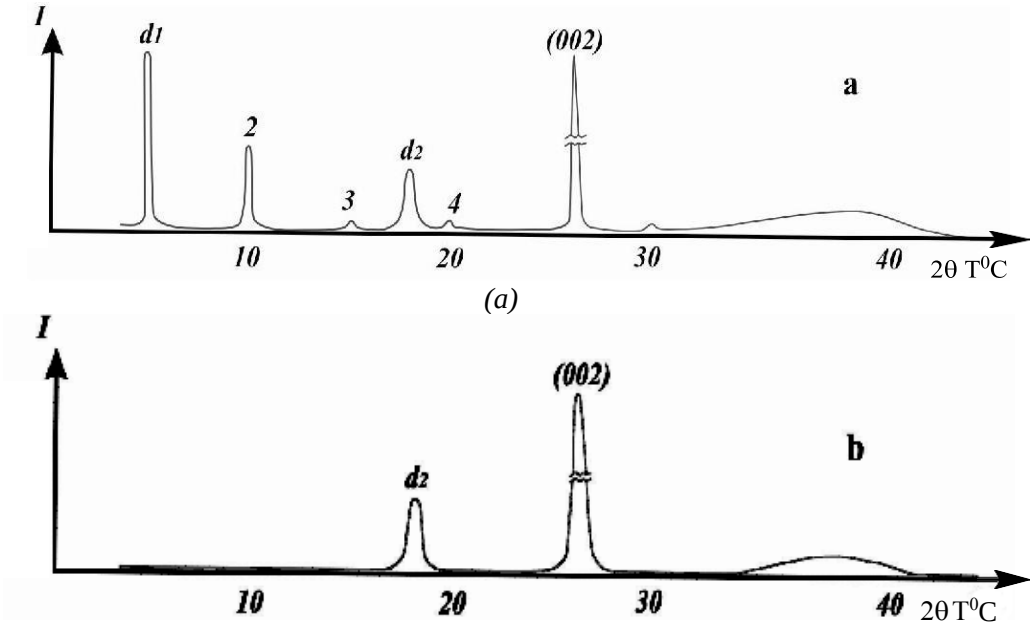


Fig. 3 Diffraction pattern of graphite -10% FDS mix up to vibration-powdering (a) and after vibration-powdering (b).

Now let's consider graphite-FDS mix with FDS concentration 1,5,10 and 15%. After crushingof graphite-FDS mix in a mortar structures of the components practically remain the same. Diffraction pattern of a mix after it is treated in a mortar is a sum of diffraction patterns of components with unaltered initial structure. Fig,3 offers the main reflex of graphite(002) and all above listed reflexes of FDS.. Further treatment of mixes was performed invibrating mill and by friction between flat counter bodies. Structural changes at such treatments turned out similar, but rubbed layers on the counter bodies because of variable thicknesses are not good samples for diffractometer. This is why in the Fig. 3 we give diffraction patterns of samples prior (Fig.3a) and after (Fig.3b) treatment in vibratingmill. Comparison of diffraction patterns shows that as a result of treatment graphite line (002) suffers insignificant change. It becomes somewhat wider, which refers to definite decrease of graphite particle sizes after mechanical impact. At analogous treatment of pure graphite in vibrating mill we observe greater widening of a line. In the initial graphite dimensions along the axis are minimum, 0.5 – 1 mcm, and after treatment in a mill, they are reduced up to 150 Å. At the treatment of a mixture by 1% FDS, graphite crystallite sizes along the axis equal to 400 A, and by 5% FDS – 800 Å. The bigger the size of graphite crystallites, the lesser they are destructed at friction in vibrating mill. Thus, introduction of FDS into graphite protects graphite crystallites from destruction. As to the lines attributed to FDS, the main change after treatment in vibrating mill is that all orders of reflection connected with the inter-laminar period d_1 = 17,80 Å disappear. Simultaneously intra-laminar reflex d_2 = 4,90 Å is preserved and is clearly observable on diffraction patterns (Fig. 3b). Disappearance of inter- laminar reflex implies that the layers as such (or at least its significant part) are preserved, but the layer packages are destructed. After treatment of mixes in vibration mill FDS remains

not in the form of particles, consisting of packages of layers, but in the form of separate mono layers. It is natural to suppose that such changes of structure are associated with the fact that separate FDS mono layers are spread and "smeared" at the borders of graphite particles. Structure of a mix after its treatment in vibrating mill can be imagines in the form of graphite particles covered by thin FDS film (Fig.4.).

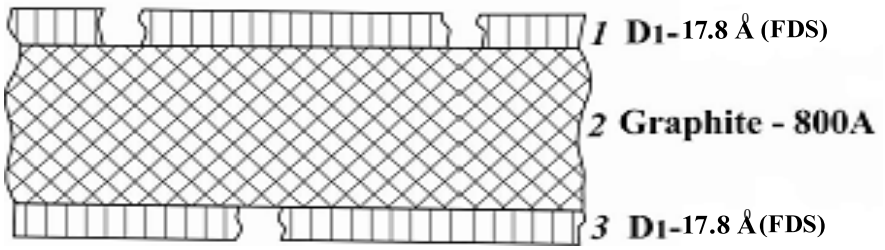


Fig. 4. Position of FDS mono-layers (1, 3, d_1 = 17.80 Å) in graphite particle (2, 800 Å).

Such FDS mono layers prevent friction of graphite particles on one another and guarantee border lubrication of graphite particles. This is namely what prevents destruction of graphite particles in vibrating mill. Disappearance of orders of lines corresponding to periodicity d_1, and preservation of lines d_2 are detected by the use of diffraction patterns of mixtures containing 5 and 10% FDS. At the FDS concentration 1% its amount is too small to show its lines on diffraction patterns. But even in this case as a result of treatment in vibrating mill or at the friction between two flat counter bodies, graphite lines (002) don't undergo any significant change, similar to those in the mixes by 5 and 10% FDS and in distinct from pure graphite.

Conclusions. Thus, particles containing a package of FDS layers, in the process of mechanical impact undergo destruction into separate mono-layers. Such destruction probably proceeds easier, since inter-laminar molecular forces of FDS of polytetrafluor ethylene structure should be very weak. These mono-layers, spread at the border of graphite crystals, provide preservation of structure of separate crystals and that of the whole mix at mechanical load, and correspondingly, low friction coefficient, both inter-crystal and at the solid surface of a mix.

Application of thus modified graphite as fillers in some polymer self-lubricating material and as additive to some plastic and liquid lubricating materials, will enable us to improve significantly their tribotechnical characteristics.

REFERENCES

1. Marmer E.I., Coal-graphite materials.M., "Metalurgia", 1973.
2. Friction, wear and lubrication. Ed. A. V. Chichinadze. M., "Machinostroenie", 2003.
3. Krespan G.G.- J. Fluorine Chem., 1972, vol.2, p.173.
4. Ubbelode A.R., Reynolds W.N. Physical properties of graphite. Amsterdam; L., N.Y., 1968.
5. Vunderlich B. Physics of micromolecules. M. "Mir", 1976.
6. Molecular structures and dimensions, vol.A.1/Ed. Kennard, Cambridge: Crystallographic Data Centre, England,1972.

ПОЛУЧЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НИТРАМИНОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В НЕЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ ИНИЦИИРОВАНИЯ

М. М. Челтонов[1*],
к.т.н. ***С. А. Опарин***[2],
к.т.н. ***Е. Ю. Нестерова***[3],
к.т.н. ***А. Л. Кириченко***[1],
д.т.н. ***Е. Б. Устименко***[1]

[1]*Государственное предприятие «Научно-производственное объединение «Павлоградский химический завод», г. Павлоград, Украина;*
[2]*ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», г. Днепр, Украина;*
[3]*ГВУЗ «Днепровский национальный университет имени Олеся Гончара», г. Днепр, Украина*

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6716

ARTICLE INFO

Received: 10 August 2019
Accepted: 09 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

solid propellants,
crystallization,
octogen,
non-electric initiation systems,
dimethyl sulphoxide.

ABSTRACT

In present-day conditions of Ukraine the setup of domestic production of non-electric initiation systems (NEIS) is an important issue. The main component of NEIS consisting of mixture of nitramine (octogen or hexogen) and aluminum. The deficiency of the above nitramines may be solved through applying the resource-recovery technologies of disposal of solid propellant (SP) and ammunition, which are further unusable as intended. However, when applying the mentioned technologies, the nitramine extracted from solid propellant and ammunition does not conform to the requirements on quality of commercial product for NEIS production. The purpose of this research is to obtain nitramine extracted from solid propellants by crystallization in dimethyl sulphoxide (DMSO) aqueous solution to obtain a product usable in manufacturing NEIS shock tubes.

Citation: М. М. Челтонов, С. А. Опарин, Е. Ю. Нестерова, А. Л. Кириченко, Е. Б. Устименко. (2019) Poluchenie Modificirovannyh Nitraminov dlya Primeneniya v Neelektricheskih Sistemah Iniciirovaniya. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6716

Copyright: © 2019 **М. М. Челтонов, С. А. Опарин, Е. Ю. Нестерова, А. Л. Кириченко, Е. Б. Устименко.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. В настоящее время на Украине при проведении взрывных работ [1], для создания разных схем взрывания зарядов промышленных взрывчатых веществ (ВВ), используют неэлектрические системы инициирования (НСИ). высокая безопасность в обращении и возможность создания схем взрывания различной сложности обуславливает эффективность их применения.

НСИ предназначена для инициирования промежуточных детонаторов и патронов-боевиков при ведении взрывных работ как на дневной поверхности, так и в забоях подземных выработок - в рудниках и шахтах), при строительстве тоннелей, а также для взрывания под водой. Основным компонентом, входящего в состав НСИ, является нитрамин (октоген или гексоген). Уменьшение дефицита необходимых компонентов НСИ, возможно за счёт использования нитраминов, извлеченных из ТРТ и БП с истёкшим сроком хранения. Однако, технология утилизации ТРТ и боеприпасов в которой предусмотрено получение таких компонентов с заданными характеристиками в настоящее время полностью не отработана.

Одной из проблем, требующих решения, является получение вторичного сырья (нитраминов) с соответствующими параметрами. Применяемый в составе НСИ октоген (нитрамин) должен иметь кристаллы моноклинной орторомбической β-формы с размером частиц 10 - 25 мкм.

Целью настоящих исследований является получение нитрамина, извлечённого из ТРТ, методом кристаллизации в водном растворе диметилсульфоксида, пригодного для использования в волноводах НСИ.

Экспериментальная часть.

Исходный нитрамин был извлечён из полимерной крошки ТРТ с применением ДМСО и исследован на термическую стабильность с применением дифференциально-термического анализа (ДТА) на дифференциально-термическом анализаторе L81 Lenseis.

Для сравнения с литературными данными и оценки растворимости исходный нитрамин растворяли в ДМСО следующим образом: навеску нитрамина с пределом взвешивания 0,01 г, растворяли в ДМСО при перемешивании на магнитной мешалке в интервале температур 20 - 70 ºС. Не растворившийся нитрамин отфильтровывали, промывали на фильтре этилацетатом, высушивали при температуре 20 - 25 °С до постоянного веса и взвешивали.

Далее была выполнена модификация кристаллов нитрамина следующим образом: готовили 20-40% раствор нитрамина в диметилсульфоксиде (ДМСО). После фильтрования от нерастворённых механических примесей в полученный раствор при перемешивании механической мешалкой различной конструкции (стеклянной лопастной, медной в форме спирали, лопастной из нержавеющей стали, пропеллерной) добавили воду с температурой 5 °С. После перемешивания выпавший нитрамин отфильтровали, сушили и взвешивали.

Размер и форма кристаллов модифицированного нитрамина контролировался под микроскопом Leica DMILM.

Результаты и их обсуждение. Из данных приведенных на рис. 1-2 следует, что нитрамин, извлеченный из полимерной крошки ТРТ (диапазон разложения 278,4-289,6 ºС) имеет сходные теплофизические параметры с товарным нитрамином (диапазон разложения 275,9-290,3 ºС).

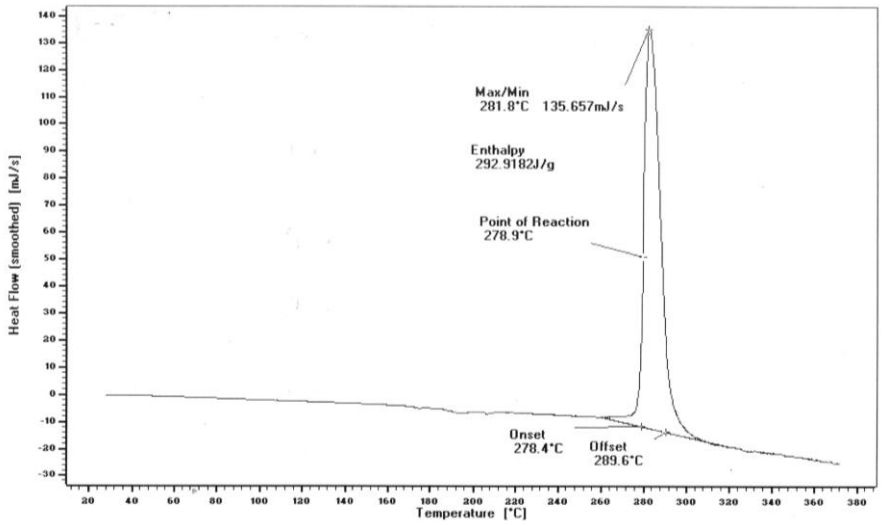


Рис. 1. Термограмма ДТА извлечённого нитрамина (скорость нагрева 10 °С/мин)

Нитрамин, извлеченный из полимерной крошки ТРТ, подвергался модификации - кристаллизации в органическом растворителе диметилсульфоксиде [2-3].

В результате проведенных работ была отработана методика получения нитрамина моноклинной орторомбической β-формы с размером частиц 10 - 25 мкм, которая состоит в следующем: нитрамин, извлечённый из ТРТ, растворяли в ДМСО в соотношении 1 : 4. После фильтрования от механических примесей, в раствор нитрамина в ДМСО при перемешивании (частота вращения мешалки 25 - 30 $с^{-1}$) добавляли воду в следующем соотношении вода : ДМСО - 1 : 1,3. Воду добавляли 2 порциями с температурой 5 °С, 1 порция воды составляла ~3/4 от общего объёма, затем перемешивали 5 - 10 мин и добавляли 2 порцию воды ~1/4 от общего объёма, перемешивали 0,5 - 2 мин, отфильтровывали, сушили, взвешивали модифицированный нитрамин.

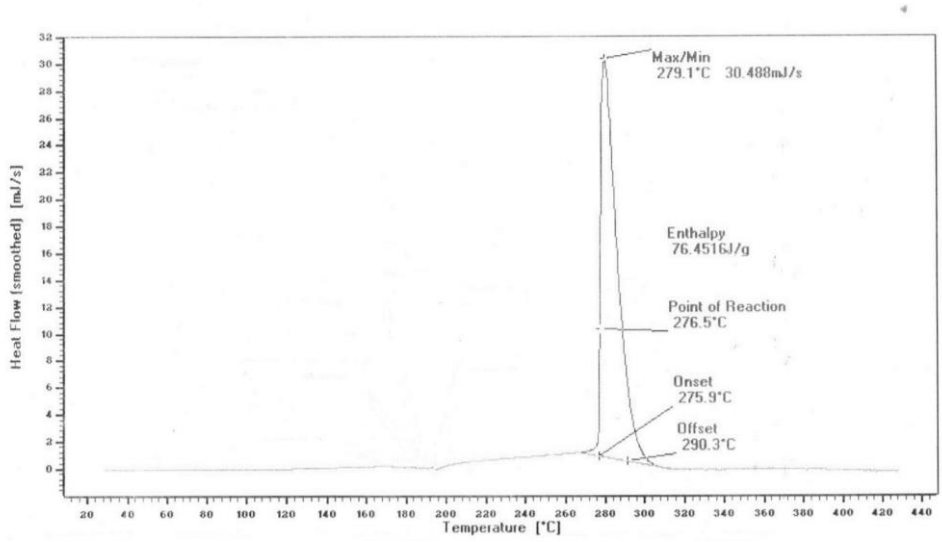


Рис. 2. Термограмма ДТА товарного нитрамина (скорость нагрева 10 °С/мин)

Изготовленные опытные партии волноводов неэлектрических систем инициирования с использованием извлечённого и модифицированного нитрамина соответствуют требованиям ТУ У 24.6-14310112-043-2005 [4] на неэлектрические системы инициирования (табл. 1).

Таблица 1. Характеристики изготовленных волноводов неэлектрических систем инициирования на соответствие требованиям ТУ У 24.6-14310112-043-2005

Наименование показателя	Требование ТУ У 24.6-14310112-043-2005	Фактический результат
Скорость ударной волны волновода, м/с	1900±200	1729-1824
Предельное удлинение волновода, при котором сохраняется передача детонации, после воздействия температуры минус 35±5 °С и плюс 85±5 °С, %	≥200	200
Эластичность волновода после воздействия температуры минус 35±5 °С и плюс 85±5 °С, раз	≥5	5
Восприимчивость к инициирующему импульсу от электродетонатора, стандартного капсюля-детонатора, детонирующего шнура с навеской не менее 6 г/м, искроразрядного устройства	Полная	Полная

Согласно табл. 1 волноводы НСИ, изготовленные на основе модифицированного нитрамина соответствуют требованиям НД по: скорости ударной волны, предельному удлинению волновода при котором сохраняется передача детонации, эластичности волновода и восприимчивость к инициирующему импульсу. Таким образом в настоящей работе получены исходные данные для разработки регламента технологического процесса производства волноводов неэлектрических систем инициирования для серийного производства.

Выводы. Получен модифицированный нитрамин с характеристиками, удовлетворяющими требования нормативной документации на нитрамин, применяемый для НСИ.

Из модифицированного нитрамина было изготовлены опытные партии волноводов НСИ, которые соответствовали требованиям нормативной документации. Получены исходные данные для разработки методики модификации нитрамина и регламента технологического процесса производства волноводов СИН для серийного производства на его основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безопасность процессов производства и применения эмульсионных взрывчатых веществ с компонентами утилизируемых вооружений. Монография // Шиман Л.Н., Устименко Е.Б., Голинько В.И., Соболев В.В. - Днепропетровск: «ЛИРА», 2013.-526 с.
2. Ломовцева Г.А., Веселова Е.В., Збарский В.Л., Юдин Н.В. О некоторых особенностях растворимости циклических нитраминов в органических растворителях./ Успехи в химии и химической технологии: сб. научных трудов, Т. XXVI , № 3 (132). – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева. – 2012. – С. 21-25.
3. Kim K.J., Kim H.S., Sim J.S. Solubilities of Octahydro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocine in γ-Butyrolactone + Water, Dimethylsulfoxide + Water, and N-Methyl pyrrolidone + Water. Journal of Chemical & Engineering Data, 2013, vol. 58 (9), pp. 2410-2413, DOI: 10.1021/je400199m.
4. ТУ У 24.6-14310112-043-2005 Система инициирования взрывчатых материалов неэлектрическая Прима-Эра. – Павлоград, ГП «НПО «ПХЗ», 2007 – 63 с.

MEDICINE

CLUSTER ANALYSIS OF THE PATHOGENETIC RELATIONSHIPS OF METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON THE BACKGROUND OF HYPERTENSION

Professor ***Oleg Babak,***
PhD student ***Anna Bashkirova,***
Kharkiv, Ukraine, Kharkiv National Medical University

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6717

ARTICLE INFO

Received: 15 August 2019
Accepted: 20 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

NAFLD,
hypertension,
endothelial lipase,
cluster analysis.

ABSTRACT

The aim of the study was to conduct a cluster analysis of pathogenetic relationships between metabolic parameters, endothelial lipase levels, the severity of steatosis, and clinical parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease with hypertension. To analyze pathogenetic relationships, a cluster analysis was performed with the distribution of parameters into 4 clusters using the Ward's method. The most dense metabolic link by cluster analysis endothelial lipase forms with NAFLD liver fat score (2.639 cu), HbA1C (2.084 cu), total cholesterol (2.272 cu), and alcohol units (2.797 cu).

Citation: Oleg Babak, Anna Bashkirova. (2019) Cluster Analysis of the Pathogenetic Relationships of Metabolic Parameters in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease on the Background of Hypertension. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6717

Copyright: © 2019 **Oleg Babak, Anna Bashkirova.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of impaired liver function in adults and children [1]. NAFLD covers the histological spectrum from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), progressive fibrosis and cirrhosis [2]. Simple steatosis without fibrosis or inflammation in most cases has a benign clinical course, but often leads to an increase in mortality [3]. The possible role of NAFLD as a risk factor for the development of cardiovascular diseases has been discussed for a long time, and only recent data have demonstrated the existing relationship between these conditions [4]. Insulin resistance is often detected in patients with NAFLD, as in patients without obesity and diabetes [5]. NAFLD is often associated with components of the metabolic syndrome, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity, hypertension, and dyslipidemia [7]. However, an increasing number of patients with a normal body mass index (BMI) have been described, with central obesity and latent insulin resistance. [6] Several studies have shown that adopting a healthy lifestyle, reducing weight, and proactively correcting individual components of the metabolic syndrome can help prevent, slow down, or reverse liver damage associated with NAFLD [8].

Endothelial lipase (EL) is a strong determinant of the structural and functional properties of high density lipoproteins (HDL) [9]. EL is a new marker of cardiovascular risk, which is closely associated with dyslipidemia and insulin resistance and has hardly been studied in the presence of NAFLD [10].

Regardless of this, NAFLD increases the risk of premature cardiovascular disease and related mortality, therefore, research and monitoring of the metabolic function of the liver and early detection of accumulation of EL, as well as the relationships between them, are of great importance.

The purpose of the study was to conduct a cluster analysis of pathogenetic relationships between metabolic parameters, EL levels and clinical parameters in patients with liver steatosis on the background of hypertension.

Materials and methods 80 patients have been examined on the basis department of internal medicine №1 of Kharkiv National Medical University and National Institute of Therapy named by L.T. Malaya of National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The patients have been divided into three groups according to the severity of liver steatosis. The first group consisted of 16 patients with hypertension without laboratory or instrumental signs of liver steatosis (hypertension group). Patients who, in addition to hypertension, had signs of steatosis during ultrasound and normal level of transaminases (ALT, AST), formed a group with moderate liver steatosis (MLS, n = 20). Patients with hypertension who, in addition to the echoscopic features of hepatic steatosis had increased level of transaminases, were assigned to the group with severe liver steatosis (group SLS, n = 24). The control group consisted of 20 practically healthy individuals. The patients' ages ranged from 45 to 60 years, with an average age of 52.12 + 5.24 years. Among them 28 were female (46.66%) and 32 were male (53.33%).

for identification of liver steatosis and its severity we have used liver fat index (NAFLD liver fat score), which includes such indicators as the presence of metabolic syndrome and T2DM, serum insulin level, AST and the ratio AST/ALT and is calculated by the formula [11]:

NAFLD liver fat score= - 2.89+1.18×metabolic syndrome (yes=1/no=0)+ 0.45×type 2 diabetes (yes=2/no=0)+0.15× fasting serum Insulin (mU/L)+ 0.04 × fasting serum AST(U/L) – 0.94 × AST/ALT.

The FIB-4 index has been used to identify liver fibrosis, which includes indicators such as AST, ALT, platelet count, and is calculated by the formula [12]:

FIB4 = Age (years) ×AST (IU/L)/platelet count (×109/L)×√ALT (IU/L)

Serum endothelial lipase (EL) concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Aviscera Bioscience INC reagent kit (USA) using a Labline 90 enzyme immunoassay analyser.

For excluding the alcoholic genesis of NAFLD all patients have been interviewed to determine alcohol units. This test has international standardization and allows detecting alcohol abuse by the formula:

Alcohol units = amount (liters) × alcoholic strength (%) × 0.789

Alcohol abuse was eliminated by less than 14 units per week regardless of gender [13].

In order to monitor the implementation of dietary recommendations, we have used a questionnaire designed by the original questionnaire, which asked patients about the consumption of 15 basic foods that are not recommended for overweight, carbohydrate metabolism disorders and liver steatosis.

The statistical processing of the survey data has been performed using Microsoft Exel and Statistica 7.0 using standard methods of virion statistics.

Results and discussion. Results of studies are presented in table 1.

Table 1. Anthrometric, laboratory and surrogate ratios indicating the severity of liver steatosis

Parameter	Control, n=20		Hypertension group, n=16		MLS group, n=20		SLS group, n=24		Significance of difference, P
	0		1		2		3		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
AST/ALT, U	0.73	0.34	0,95	0,26	1,19	0,38	1,75	0,77	12, 23, 13
ALT, U/L	18,15	7,26	22,44	6,29	24,65	7,19	62,54	40,78	23, 13
AST, U/L	11,45	3,78	24,56	7,84	22,90	10,18	38,71	20,70	23, 13
AP, mmol/l	1334,90	464,11	1422,50	302,46	1457,13	384,29	1834,06	690,13	13, 23
NAFLD liver fat score	-1,93	0,65	-0,308	1,14	2,308	2,43	4,48	3,21	For all groups < 0,001
Fib-4	0,43	0,16	1,07	0,36	1,14	0,72	1,36	0,63	With control - all groups< 0.0001 13, 23
BMI, kg/m2	21,44	1,57	25,91	3,42	30,00	2,79	29,04	5,44	01, 02, 03, 12
WC, cm	75,50	6,83	79,31	8,58	98,08	10,53	104,10	8,67	02, 03, 12, 13, 23
WC/height, U	0,44	0,03	0,47	0,04	0,57	0,05	0,60	0,04	01, 02, 03, 12, 13, 23

Continuation of table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SBP, mm Hg	116,00	4,17	161,56	17,77	163,89	17,54	169,17	22,20	01, 02, 03
DBP, mm Hg	73,50	5,16	101,56	7,47	102,78	8,26	101,46	9,94	01, 02, 03
Cholesterol, mmol/l	3,85	0,77	5,25	1,47	5,74	0,85	5,80	1,42	01, 02, 03
Triglycerides, mmol/l	0,92	0,16	1,13	0,38	1,70	0,83 0,33	1,96	0,67 0,37	12, 13, 23
HDL, mmol/l	1,77	0,28	1,47	0,42	1,42	0,30	1,20	0,27	13, 23
LDL, mmol/l	2,36	0,46	3,45	1,41	3,34	0,85	3,75	1,25	
VLDL, mmol/l	0,38	0,05	0,56	0,16	0,70	0,40	0,92	0,31	13, 23
EL, ng / ml	8,23	2,47	10,54	2,69	13,21	3,59	13,71	3,71	01, 02, 03, 12, 13
Diet	2,36	0,81	2,57	0,53	2,64	1,15	2,08	0,86	
Alcohol units	4,26	2,27	4,29	1,82	6,39	2,99	6,62	2,98	02, 03, 12, 13
Fasting glucose, mmol/l	4,36	0,72	5,01	0,60	6,32	1,75	5,73	0,91	12, 13
Fasting insulin, mU/l	7, 91	3,71	17,77	6,86	24,51	9,49	33,28	13,82	12, 13, 23
HOMA-IR	1,55	0,85	3,61	1,80	7,02	4,76	8,35	5,25	12, 13
HbA1C, %	-	-	5,40	0,63	6,64	1,76	5,79	0,49	12, 23, 13

For the analysis of pathogenetic relationships, a cluster analysis was performed. The graph of parameter merging using Ward's method showed that it is advisable to distribute data into 3-4 clusters (Fig. 1).

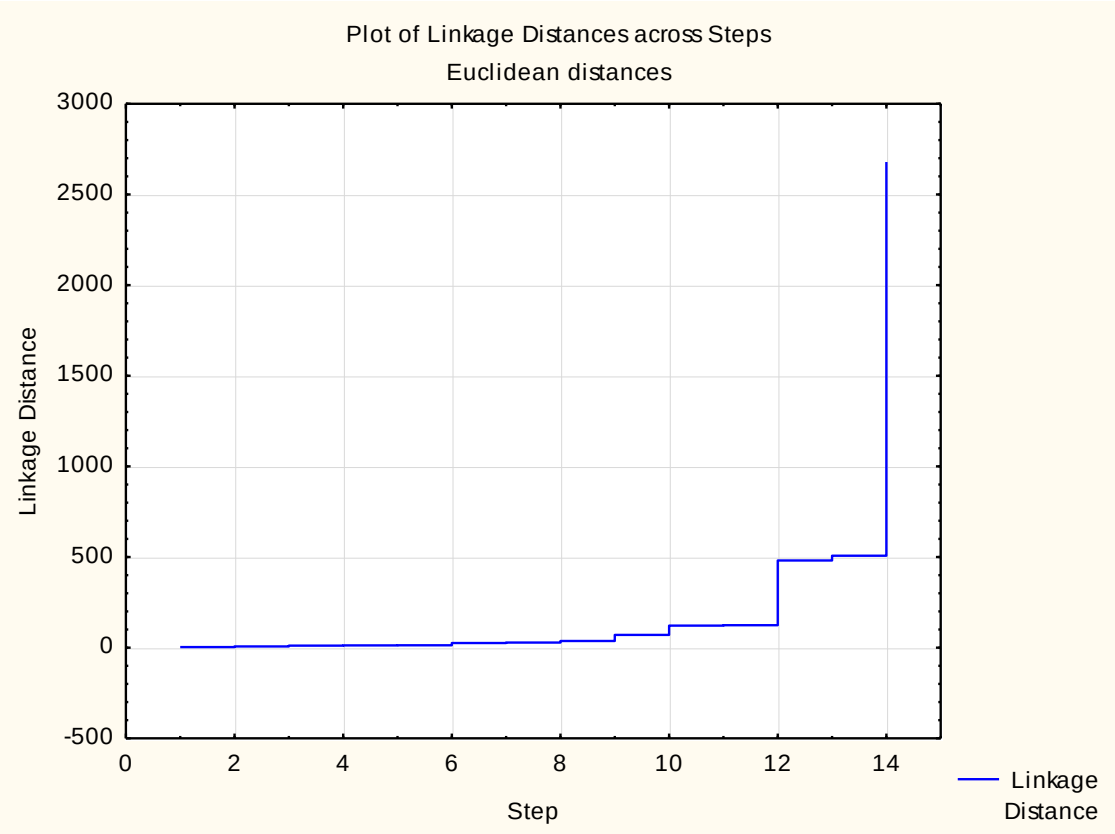


Fig. 1. Cluster aggregation of data parameters

The first and second cluster illustrates the existence of offline hypertension and the close relationship of hyperinsulinism with BMI.

The third cluster covered liver steatosis associated with alcohol consumption, compensation for carbohydrate metabolism (by HbA1C) and the level of total cholesterol and EL.

The fourth cluster demonstrates the connection of lipid profile parameters with the patient's nutritional preferences (Table 2).

Table 2. Clustering of model components containing parameters of lipid-carbohydrate metabolism with hypertension and liver steatosis

Cluster 1		**Cluster 2**		**Cluster 3**		**Cluster 4**	
Parameter	**Mean**	**Parameter**	**Mean**	**Parameter**	**Mean**	**Parameter**	**Mean**
SBP	33,04	Fasting insulin	8,520	HbA1C	2,084	Triglycerides	0,840
DBP	33,04	BMI	8,520	EL	5,386	HDL	1,231
				Cholesterol	2,272	LDL	1,864
				Alcohol units	2,797	VLDL	1,470
				NAFLD liver fat score	2,639	Diet	1,306
						WC/height	1,472

Grouping the results of the examination of patients allowed us to identify 4 main clusters. Cluster 1 - overweight patients with abdominal fat distribution and moderate hypertension, moderate hyperinsulinism with prediabetic levels of HbA1C, increased levels of total cholesterol, LDL and borderline HDL, moderate steatosis (table 3).

Table 3. Basic statistical analysis of clinical and laboratory parameters Cluster 1

Parameters	**Valid N**	**Mean**	**Minimum**	**Maximum**	**Variance**	**Std.Dev.**	**Coef.Var.**
WC/height	13	0,5391	0,3593	0,6221	0,00544	0,073755	13,68212
Fasting insulin	13	25,0715	15,7000	46,0500	93,55990	9,672637	38,58015
HbA1C	13	6,1092	4,3300	10,3000	2,36916	1,539207	25,19477
EL	13	12,0465	7,0665	17,4200	9,18047	3,029928	25,15198
Cholesterol	13	5,9615	4,0200	7,7900	1,40600	1,185748	19,88996
Triglycerides	13	1,4846	0,7900	4,1600	0,73911	0,859715	57,90828
HDL	13	1,4046	0,6900	2,0000	0,13968	0,373734	26,60755
LDL	13	3,7492	2,2800	5,3500	0,86937	0,932402	24,86917
VLDL	13	0,6277	0,1900	1,8700	0,16587	0,407270	64,88377
SBP	13	142,6923	130,0000	150,0000	52,56410	7,250111	5,08094
DBP	13	94,6154	80,0000	100,0000	56,08974	7,489309	7,91553
BMI	13	27,5394	16,8525	32,4500	17,56233	4,190744	15,21728
Alcohol units	13	6,4231	2,0000	9,2000	5,46692	2,338145	36,40226
Diet	13	2,7692	1,0000	4,0000	0,85897	0,926809	33,46809
NAFLD liver fat score	13	2,1543	-0,8161	6,1263	3,98455	1,996134	92,65719

Cluster 2 included patients with grade 1 obesity with severe abdominal fat distribution and severe hypertension, a pre-diabetic level of HBA1C, an increase in total cholesterol, triglycerides, LDL and a distinct decrease in HDL and severe liver steatosis (Table 4).

Table 4. Basic statistical analysis of clinical and laboratory indicators of representatives of Cluster 2

Parameters	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
WC/height	11	0,5934	0,5058	0,7317	0,0038	0,06164	10,38688
Fasting insulin	11	53,0082	35,3300	73,3500	172,3410	13,12787	24,76574
HbA1C	11	6,0109	4,8600	7,4400	0,9214	0,95992	15,96965
EL	11	13,6655	7,7600	19,7200	21,8332	4,67261	34,19283
Cholesterol	11	6,4600	4,1500	8,5500	1,4985	1,22414	18,94954
Triglycerides	11	2,5227	0,9700	5,6900	1,8036	1,34298	53,23534
HDL	11	1,0718	0,7600	1,5600	0,0545	0,23340	21,77624
LDL	11	4,2218	1,9400	6,4000	1,8807	1,37138	32,48310
VLDL	11	1,0982	0,3700	2,5600	0,4095	0,63995	58,27362
SBP	11	175,9091	160,0000	180,0000	54,0909	7,35465	4,18094
DBP	11	105,0000	100,0000	120,0000	45,0000	6,70820	6,38877
BMI	11	30,0625	22,9481	48,3343	51,2784	7,16089	23,82002
Alcohol units	11	6,1909	1,5000	10,0000	8,6669	2,94396	47,55298
Diet	11	2,9091	1,0000	4,0000	1,0909	1,04447	35,90352
NAFLD liver fat score	11	6,8779	0,9228	10,9828	11,5463	3,39799	49,40435

Cluster 3 was composed of overweight patients with abdominal fat distribution, a slight increase in insulin at normal HbA1C, a slight increase in total cholesterol and LDL, normal triglycerides and marginal HDL (Table 5).

Table 5. Basic statistical analysis of clinical and laboratory indicators of representatives of Cluster 3

Parameters	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
WC/height	23	0,5448	0,4606	0,6875	0,00439	0,066239	12,1574
Fasting insulin	23	18,1643	4,8600	37,1000	85,67632	9,256150	50,9578
HbA1C	23	5,6678	4,3700	7,2800	0,61653	0,785192	13,8535
EL	23	11,2209	5,3300	18,9900	10,31109	3,211089	28,6171
Cholesterol	23	5,3009	2,8400	6,9900	1,65284	1,285627	24,2531
Triglycerides	23	1,3804	0,7500	2,6900	0,29569	0,543770	39,3912
HDL	22	1,3318	0,8000	2,3000	0,11832	0,343977	25,8276
LDL	22	3,2109	1,0000	5,1600	1,38308	1,176042	36,6265
VLDL	23	0,6991	0,3400	1,5000	0,10728	0,327538	46,8493
SBP	23	168,2609	150,0000	180,0000	53,65613	7,325034	4,3534
DBP	23	103,0435	100,0000	120,0000	31,22530	5,587960	5,4229
BMI	23	28,1174	22,6003	37,1255	13,17259	3,629407	12,9080
Alcohol units	23	5,3000	1,5000	11,5000	8,36909	2,892938	54,5837
Diet	23	3,0000	1,0000	4,0000	0,90909	0,953463	31,7821
NAFLD liver fat score	23	0,8359	-2,7277	4,9742	4,40681	2,099239	251,1388

Cluster 4 is the least numerically representative, but the most unexpected. It included patients with severe abdominal obesity, diabetic levels of HbA1C, moderate hyperinsulinism, with an increase in total cholesterol, TG, LDL and a decrease in HDL (Table 6).

Table 6. Basic statistical analysis of clinical and laboratory indicators of representatives of Cluster 4

Parameters	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Variance	Std.Dev.	Coef.Var.
WC/height	5	0,5782	0,4821	0,6180	0,0032	0,05692	9,84298
Fasting insulin	5	21,9720	16,1700	27,5400	26,5516	5,15283	23,45179
HbA1C	5	6,6280	5,4200	9,9600	4,8687	2,20652	34,86912
EL	5	13,9380	9,2300	18,2800	14,5143	3,80977	27,33367
Cholesterol	5	5,6600	4,6000	6,7600	0,7388	0,85951	15,18561
Triglycerides	5	2,2500	1,2300	3,2900	0,8322	0,91222	40,54322
HDL	5	1,1440	0,7800	1,6100	0,1012	0,31817	27,81177
LDL	5	3,5060	2,4400	4,5000	0,6001	0,77468	22,09585
VLDL	5	1,0000	0,5000	1,4800	0,1811	0,42562	42,56172
SBP	5	203,0000	190,0000	240,0000	445,0000	21,09502	10,39164
DBP	5	114,0000	100,0000	130,0000	130,0000	11,40175	10,00154
BMI	5	30,1405	24,8016	33,9100	12,8248	3,58118	11,88161
Alcohol units	5	6,8800	4,5000	11,5000	10,6970	3,27063	47,53818
Diet	5	2,6000	2,0000	3,0000	0,3000	0,54772	21,06625
NAFLD liver fat score	5	1,7530	0,2018	2,9370	1,5633	1,25032	71,32395

For better visualization, we have reduced the average values of the parameters for the clusters into a common table (Table 7), which allows us to compare trends.

Table 7. The average values of clinical and laboratory indicators with the distribution of clusters

Parameters	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
WC/height	0,54	0,59	0,54	0,58
Fasting insulin	25,07	53,01	18,16	21,97
HbA1C	6,11	6,01	5,67	6,33
EL	12,05	13,67	11,22	13,94
Cholesterol	5,96	6,46	5,30	5,66
Triglycerides	1,48	2,52	1,38	2,25
HDL	1,40	1,07	1,33	1,14
LDL	3,75	4,22	3,21	3,51
VLDL	0,63	1,10	0,70	1,00
SBP	142,69	175,91	168,26	203,00
DBP	94,62	105,00	103,04	114,00
BMI	27,54	30,06	28,12	30,14
Alcohol units	6,42	6,19	5,30	6,88
Diet	2,77	2,91	3,00	2,60
NAFLD liver fat score	2,15	6,88	0,84	1,75

The lowest variability of characteristics in the first cluster is inherent in indicators of blood pressure, BMI and insulin concentration, and the largest - in the severity of liver steatosis.

The lowest variability in the second cluster is inherent in blood pressure and anthropometric parameters, as well as indicators of carbohydrate metabolism. The variability of the severity of steatosis is half that of the previous group.

Cluster 3 from cluster 1 is distinguished by lower numbers of blood pressure, less severe liver steatosis and less alcohol abuse. The indicated group is determined by the relative stability of lipid

profile parameters, the stability of carbohydrate metabolism compensation, but the high variability of NAFLD. Thus, it is understood that the formation of steatosis is not latent even under conditions of a moderate shift in metabolic parameters.

Cluster 4 from cluster 2 is distinguished by pronounced hypertension, low insulin values, less compensation for carbohydrate metabolism, but also less severity of liver steatosis. In addition, alcohol abuse is the highest in this group, and the lowest adherence to dietary recommendations. The fact that dyslipidemia is isolated is also obvious, which is confirmed by the data of a large population study under the auspices of NHANES, which included more than 23 thousand Americans, in patients with hepatic pathology with high levels of transaminases lipid profiles with low LDL and high HDL can be recorded, which may be caused by a defect in the synthesis of lipoproteins or a violation of the synthetic function of the liver and a marker of latent hepatopathies [14].

Conclusions. 1. Clustering of patient examination results demonstrates a reliable distribution of groups according to the severity of liver steatosis.

2. In case of non-compliance with dietary recommendations and the use of alcohol even within acceptable limits, the progression of liver steatosis occurs even against the background of minimal metabolic disturbances

3. The presence of genetically determined hyperlipidemia in combination with insulin resistance is an unfavorable background in the implementation of the clinical manifestations of metabolic disorders.

REFERENCES

1. Estes, C.; Razavi, H.; Loomba, R.; Younossi, Z.; Sanyal, A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology 2018, 67, 123–133.
2. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016, 64, 73–84.
3. Younossi, Z.; Anstee, Q.M.; Marietti, M.; Hardy, T.; Henry, L.; Eslam, M.; George, J.; Bugianesi, E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018, 15, 11–20.
4. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. Liver Int 2006; 26: 856-863.
5. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. Hepatology 2002; 35: 373-379.
6. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol 2005; 16: 421-427.
7. Estes, C.; Razavi, H.; Loomba, R.; Younossi, Z.; Sanyal, A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology 2018, 67, 123–133.
8. Kumari RSP, Vipula VA, Reddy BS, Nagadeepa W, Reddy BLN. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with type-2 diabetes mellitus. Int J Med Sci Public Health 2017;6:372-376.
9. Schilcher I, Ledinski G, Radulović S, et al. Endothelial lipase increases antioxidative capacity of high-density lipoprotein. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2019;1864(10):1363–1374. doi:10.1016/j.bbalip.2019.06.011
10. Junji Kobayashi. Which is the Best Predictor for the Development of Atherosclerosis Among Circulating Lipoprotein Lipase, Hepatic Lipase, and Endothelial Lipase? Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2019, Volume 26, Issue 9: 758-759.
11. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology, vol. 137, no. 3: 865–872.
12. Sterling, R. K., Lissen, E. , Clumeck, N. , Sola, R. , Correa, M. C., Montaner, J. , S. Sulkowski, M., Torriani, F. J., Dieterich, D. T., Thomas, D. L., Messinger, D. and Nelson, M. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology, 2006, 43: 1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
13. Department of Health. UK Chief Medical Officers' Alcohol Guidelines Review: summary of the proposed new guidelines. London: Department of Health. 2016.
14. Jiang ZG, Mukamal K, Tapper E, Robson SC, Tsugawa Y Low LDL-C and High HDL-C Levels Are Associated with Elevated Serum Transaminases amongst Adults in the United States: A Cross-sectional Study. PLoS ONE, 2014,9(1):e85366. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085366

CLINICAL EXPERIENCE IN USING COMBINED FERROTHERAPY WITH L-CARNITINE IN STANDARD TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED LEFT VENTRICLE EJECTION FRACTION WITH CONCOMITANT IRON DEFICIENCY ANEMIA

[1]*Professor* ***Valeriy P Ivanov,***
[2]*Assistant professor* ***Mariia O Kolesnyk,***
[2]*Associate professor,* ***Oleg N Kolesnyk***

Ukraine, Vinnytsya, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya;
[1]*Head of internal medicine department №3;*
[2]*Department of internal medicine №3*

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6718

ARTICLE INFO

Received: 11 August 2019
Accepted: 17 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

chronic heart failure,
iron deficiency,
iron deficiency anemia,
oral ferrotherapy,
L-carnitine.

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is a global public health problem. Despite all the technical advances available in modern cardiology, a medical strategy for the treatment of CHF has been and remains the main focus of therapeutic intervention. A particular problem is the treatment of CHF with concomitant pathology. The modern pharmacological strategy for the treatment of patients with CHF and iron deficiency anemia, except iron preparations, must take into account the use of agents that have antihypoxic, antioxidant and membrane-stabilizing effects, and at the same time regulatory effect on the metabolism of physiologically active compounds to improve the condition of patients. Therefore, this study is aimed to evaluate the effectiveness of iron deficiency anemia's correction, identify and compare the effect of oral ferrotherapy and combined use of ferrotherapy with L-carnitine on clinical and instrumental parameters of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction of left ventricle as possible variants of additional therapy to standard treatment.

Citation: Valeriy P Ivanov, Mariia O Kolesnyk, Oleg N Kolesnyk. (2019) Clinical Experience in Using Combined Ferrotherapy with L-Carnitine in Standard Treatment of Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Left Ventricle Ejection Fraction with Concomitant Iron Deficiency Anemia. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6718

Copyright: © 2019 **Valeriy P Ivanov, Mariia O Kolesnyk, Oleg N Kolesnyk.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF) is a clinical syndrome of dyspnea, exercise intolerance and/or edema resulting from an impairment of ejection of blood, usually documented by a left ventricular ejection fraction of 40% or less on echocardiography [1]. In recent years, researchers have focused on the comorbidity of CHF.

Anemia as a manifest form of ID is a frequent finding in adults with CHF [2]. The incidence of anemia appears to grow with increase in functional class (FC) of chronic heart failure according to NYHA classification – at FC III to 33% and at FC IV to 80% [3, 4]. An important clinical aspect is that iron deficiency anemia (IDA), except sideropenic syndrome, manifests with nonspecific symptoms. Symptoms such as dyspnea and fatigue may be difficult to distinguish from symptoms of HF. Therefore, it can be diagnosed only by determining the laboratory parameters while the anemia syndrome during CHF is associated with an increase in mortality and the frequency of hospitalizations of patients [5, 6, 7].

Correction of anemia in CHF is important to improve subjective, functional treatment outcomes and to optimize long-term prognosis [8]. According to modern approaches to correction of IDA of patients with CHF peroral and parenteral ferrocorrection are the most often used ones. Several studies have been conducted to determine which ferrocorrection method is better.

Analysis of intravenous iron effectiveness in patients with HF and ID showed an increase of the 6-minute walk test distance and of numerous secondary points related to functional capacity [9]. However, it remained unclear whether such improvements could be obtained with a much easier to administer, more readily available, and less expensive oral iron formulation.

The IRONOUT-HF trial investigated whether oral, rather than intravenous, iron supplementation could improve peak exercise capacity in patients with CHF with reduced LVEF and ID. Contrary to the supportive findings above, no significant change was seen in the point of change in peak oxygen uptake or change in 6-minute walk and quality of life. Also, little change was evident in the indices of iron stores over the course of the study, with only a 3% increase in transferrin saturation (TS) and an 11 ng/mL increase in ferritin. The intravenous trials resulted in a 4-fold greater increase in TS and a 20-fold greater increase in ferritin [9]. Of note, in all the trials discussed below, iron deficiency was diagnosed in the setting of heart failure as ferritin less than 100 ng/mL (absolute iron deficiency) or as ferritin 100 to 300 ng/mL with transferrin saturation less than 20% (relative deficiency) [10].

In our opinion for the effective treatment of patients with CHF and iron deficiency with anemic syndrome, it is necessary to differentiate the variant of iron metabolism. IDA is caused by the multifactorial depletion of iron in the body and the main way of its correction is the use of oral or intravenous iron. Hepcidin function to block intestinal iron absorption and iron release from the mononuclear-phagocyte system, which occur due to activation of proinflammatory cytokines, have an impact on the development of ACD as a functional ID. Therefore, the use of oral iron supplements in this type of ID is not effective and, moreover, dangerous due to possible occurrence of hemosiderosis [11].

Futhermore, the modern pharmacological strategy for the treatment of patients with CHF and IDA, except iron preparations, must take into account the use of agents that have antihypoxic, antioxidant and membrane-stabilizing effects, and at the same time regulatory effect on the metabolism of physiologically active compounds to improve the condition of patients.

The purpose of the study is to evaluate the effectiveness of IDA correction, identify and compare the effect of oral ferrotherapy and combined use of ferrotherapy with L-carnitine on clinical and instrumental parameters of patients with CHF with reduced LVEF as possible variants additional therapy to standard treatment.

Material and methods. 62 patients with CHF with reduced LVEF due to hypertensive and ischemic heart disease, FC II-III according to NYHA were examined. All patients had differentiated IDA. There were 72.6 % males and 27.4 % females; and the mean age was 70.0 ± 0.9 years.

Number of red blood cells (Rbc), hemoglobin (Hb) level, color index (CI), hematocrit (Hct), serum iron (SI), TS, 6-minute walk stress test, MLHFQ questionnaire and LV morpho-functional parameters by echocardiography were determined.

Only patients with absolute ID and anemic syndrome – IDA were included in the study.

For the diagnosis of IDA, the following criteria were used: 1) laboratory signs of anemia – a decrease Hgb level in men <130 g/l and in women <120 g/l; 2) a decrease in SI in women <11.5 μmol/l and in men <13.0 μmol/l; 3) ferritin level <100 ng/ml. Only patients with mild and moderate anemia were included in the study.

All patients received standard therapy indicated by modern ESC recommendations, taking into account ischemic and hypertensive etiology of CHF and comorbid conditions.

The patients were divided in two groups: in addition to the standard therapy, the patients in the 1st group (n=32) were prescribed oral ferrous sulfate in a dose of 320 mg, equivalent to 100 mg of bivalent iron and 60 mg of ascorbic acid 2 tablets per day for 6 months; the patients in the 2nd group (n=30) received the standard therapy of CHF and not only iron, but also L-carnitine.

The groups of patients were compared by main clinical characteristics.

Statistical processing of the obtained results was performed using the software package Microsoft Office Excel and Statistica. The obtained measurements are presented as a median (lower, upper quartile). The statistical significance of the difference in the measured parameters was calculated according to Kruskal-Wallis ANOVA & Median test for all groups criterion and to Wilcoxon matched pairs test criterion. The difference was considered reliable at $p<0.05$.

Research results. Table 1 presents the laboratory and instrumental parameters after treatment of patients. It was found that the use of two variants of ferrocorrection as an application to standard CHF

treatment among the total number of patients with IDA testified to a sufficient effect both to eliminate signs of anemia and to eliminate ID. Comparison of the studied laboratory parameters of patients with different options for additional treatment after 6 months revealed no difference in the increase in parameters.

Also no difference in the dynamics of myocardium morpho-functional indices between two groups over 6 months of observation was detected.

However, patients with ferrotherapy and L-carnitine had the tendency to more positive dynamics of ECHO-CG parameters – EDD (end-diastolic dimension) decreased by 6.6% (p<0.0001), EDV (end-diastolic volume) by 14.1% (p<0.0001), ESD (end-systolic dimension) by 6% (p<0.0001), ESV (end-systolic volume) by 19.4% (p<0.0001) and EF increased by 19.6% (p<0.0001). EDD decreased by 5% (p<0.0001), EDV by 11.3% (p<0.0001), ESD by 4,8% (p<0.0001), ESV by 17.1% (p<0.0001) and EF increased by 16.4% (p<0.0001) in group of patients with only ferrotherapy.

Analysis of the dynamics of the covered six-minute walk test distance in patients on the background of the standard treatment and additional ferrotherapy over six months demonstrated an increase in the actual distance by 8.9% (from 249.5 to 372,3 m, p<0,0001). The change of the covered six-minute walk test distance in patients on the background of the standard treatment and additional ferrotherapy with L-carnitine was with more positive dynamics. Thus, as compared to the initial indices over 6 months, the covered distance increased by +19,4% (from 259 to 304,5 m, p<0,0001).

At the end of the study, it was also found that among all patients, after 6 months of treatment, the level of QOL compared to baseline improved by 14.7% according to the MLHFQ (from 59 to 51 points, p <0.0001)

Analysis of the dynamics of QOL in patients with standard treatment and additional ferrotherapy over six months demonstrated the negative change in MLHFQ score by 13.7% (from 60.5 to 52 points, p <0.0001), indicating positive QOL dynamics while the analysis of changes in the level of QOL in patients with IDA which received not only 6-month ferrotherapy but also L-carnitine revealed a greater dynamics of the indicator – a negative increase of 16.2% (from 59 to 48.9 points, p <0,0001).

Table 1. Comparison of laboratory and instrumental parameters of patients with CHF with reduced LVEF and IDA after treatment

Parameters	**6-month ferrotherapy n=32**			**6-month ferrotherapy with L-carnitine n=30**		
	Initial value	**6th month**	**Dynamics, %**	**Initial value**	**6th month**	**Dynamics, %**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
Hematological parameters						
Hb, g/l	106.5 (96.5;116.5)	138 (131.5; 147)**	+28.6 (+25.3;+34.5)	108 (97; 116)	141 (134; 147)**	+31.6 (+24.8;+36.8)
Rbc, $\times 10^{12}$/l	4.25 (3.9; 4.48)	4.6 (435; 4.9)**	+8.9 % (+3.9; +14.6)	3.9 (3.87; 4.45)	4.6 (4.3; 4.9)**	+11.5 (+5.6; +15.6)
CI	0.77 (0.70; 0.84)	0.88 (0.86; 0.94)**	+17.6 (+8; +22)	0.80 (0.7; .82)	0.91 (0.89; 0.95)**	+15.9 (+8.3; +22.2)
Hct, l/l	0.32 (0.32; 0.36)	0.37 (0.35; 0.41)**	+12.5 (+9.2; +21.5)	0.32 (0.31; 0.35)	0.39 (0.37; 0.4)**	+19.6 (+14.1;+25)#
SI, umol/l	7.9 (6.2; 10,3)	15.3 (12.9; 18)**	+82.6 (+63,6; an increase of 2.1 times)	9.55 (6.4; 11,2)	16 (13.7; 18,4)**	+87.2 (+62.8; an increase of 2.1 times)
Ferritin, ng/ml	63 (41; 82.5)	133.5 (99; 179)**	an increase of 2.3 times (+90.4; of 3.2 times)	43.5 (31; 76)	119 (104; 158)**	an increase of 2.5 times (of 2; of 3.2 times)
TS, %	11.1 (8; 13.3)	23.7 (17.7; 30)**	an increase of 2.2 times (+77.8; of 2.8 times)	12.8 (8; 15.2)	27 (20.4; 32.3)**	an increase of 2.2 times (+76.8; of 2.8 times)
TIBC, umol/l	77 (67.5; 87.7)	65.5 (59; 74.5)**	-13.6 (-17.7; -7.4)	74.1 (68.2; 86.5)	64.1 (57; 69)**	-17.8 (-22.5;-7.47)#

Continuation of table 1.

1	2	3	4	5	6	7
Echo-CG indices						
EDD, mm	59 (55,8; 62,9)	56,6 (54; 59)	-5 (-7,4; -1,83)	61 (59; 65)	58 (55; 60)	-6,6 (-7,7; -4,0)
ESD, mm	49,1 (46,3; 52,8)	47 (44; 49)	-4,8 (-7,5; -2,2)	52 (49; 54,2)	48 (46; 50,2)	-6,0 (-8,7; -4,4)
EDV, ml	173.2 (152.7; 197.7)	157.8 (140.6; 174.1)	-11.3 (-15.6; -2.9)	186.9 (173.2; 216)	163.3 (147.4; 180)	-14.1 (-16.7; -4.9)
ESV, ml	113.3 (101.3; 134.5)	95.7 (82; 107.7)	-17.1 (-22; -10.6)	129.5 (112.8; 142.5)	101 (86; 112)	-19.4 (-24.9; -14.0)
LVEF, %	35.1 (32.6; 35.8)	40.4 (38.4; 42.7)	+16.4 (13.4; 22)	34.7 (33.2; 35.7)	41.9 (38.7; 45.9)	+19.6 (14.5; 24.2)
Additional parameters						
6-minute walk stress test, meters	248,5 (212.5; 293.5)	270 (239; 320)	+11.8 (1.2; 17.4)	259 (210; 301)	304,5 (258; 360)	+19,4 (12.6; 22.7)@
QOL, points: MLHFQ	60.5 (54; 66)	52 (47; 58.5)**	-13.7 (-14.9;-8.7)	59 (54; 63)	48.5 (44; 55)**	-16.2 (18.5; -13.6)#

Notes: EDD – end-diastolic dimension, EDV – end-diastolic volume, ESD – end-systolic dimension, ESV – end-systolic volume, EF – left ventricular ejection fraction, QOL **–** quality of life, MLHFQ – The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire.

«*» p <0.01 when compared with initial values; "**" p <0.0001 when compared with initial values; "#" p <0.05 when comparing values of different observation groups after treatment;

"@" p <0.001 when comparing values of different observation groups after treatment.

Conclusions. 1. It has been detected that iron deficiency anemia's correction in patients with chronic heart failure, who received combination of standart treatment with ferrotherapy is accompanied by an increase in the level of hematological parameters.

2. Favorable changes in erythropoiesis were accompanied by a positive dynamics of the morphofunctional parameters of the myocardium, the distance during the 6-minute walk test and the quality of life indicators.

3. The use of L-carnitine with oral ferrotherapy is accompanied by a greater increase in exercise tolerance, better hemodynamic effects of therapy and a more significant improvement in quality of life among patients compared with using only iron sulfate ferrocorrection.

REFERENCES

1. Moayedi Y, Kobulnik J. Chronic heart failure with reduced ejection fraction. CMAJ. 2015 Apr 21; 187(7): 518.
2. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:959.
3. Іванов ВП, Колесник МО, Колесник ОМ, Іванов ЄІ. Анемії в ракурсі проблеми хронічної серцевої недостатності: патогенез і лабораторна діагностика. Львівський медичний часопис. 2018; 2 (24), 69-76.
4. Стуклов НИ. Дефицит железа и анемия у болных хронической сердечной недостаточностю. Рац. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 3 (5), 651– 660.
5. Anand, I.S., Gupta, P. (2018) Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure Current Concepts and Emerging Therapies. Circulation, 138, 80–98. doi: 10.1161/circulationaha.118.030099
6. Anand, I.S. (2008) Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. J Am Coll Cardiol, 52, 501–511. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.044.
7. Ivanov VP, Kolesnyk MO. Comparative characteristics of quality of life indicators in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction depending on iron deficiency type. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 3 (7), 246-256.
8. Єрмак ОС, Кравчун ПГ, Риндіна НГ, Ринчак ПІ, Титова ГЮ. Терапевтична корекція анемії у хворих із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу препаратами заліза в комбінації з кверцетином. Запорожский медицинский журнал. 2017; 5 (104): 570-576.
9. Haselhuhn LR, Brotman DJ, Wittstein IS. Heart failure guidelines: What you need to know about the 2017 focused update. Cleveland clinic journal of medicine. 2019; 2 (86): 123- 139. doi:10.3949/ccjm.86a.18022
10. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: review of iron preparations for practitioners. Am J Cardiovasc Drugs. 2017; 17(3):183–201. doi:10.1007/s40256-016-0211-2
11. Воронков ЛГ. Анемия у пациента с ХСН: как оценивать и как лечить? Серцева недостатність. 2015; 2: 5-15

ULTRASTRUCTURAL PROPERTIES OF THE ADRENAL GLANDS DURING THE ACUTE HYPOXIA

PhD, Assistant Professor ***Yagubova Samira Mammadhasan***
Azerbaijan, Baku Azerbaijan Medical University,
Department of Pathological Anatomy

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6719

ARTICLE INFO

Received: 21 August 2019
Accepted: 18 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

adrenocorticocytes,
hypobaric hypoxia,
adrenal cortex,
adrenal medulla.

ABSTRACT

The goal of the study was to study the morphofunctional properties of ultrastructural changes in the cellular and extracellular structures of the adrenal glands during hypobaric hypoxia. The materials of the study were 30 male white rats weighing 180-200 grams. Thus, the results of the conducted studies showed that morphofunctional changes under the effects of acute hypoxia, which develop in different zones of the adrenal cortex, also change the histofunctional state of the adrenal medulla. Morphometric indicators of the adrenal parenchyma increase from the 5th day of hypoxia and are characterized by the increased blood supply to the adrenal glands, which occurs both by the dilatation of capillaries and by an increase in their density.

Citation: Yagubova Samira Mammadhasan. (2019) Ultrastructural Properties of the Adrenal Glands During the Acute Hypoxia. *World Science*. 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6719

Copyright: © 2019 **Yagubova Samira Mammadhasan.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Hypoxia or oxygen deficiency is a typical pathological process that occurs when the oxygen supply of tissues or its use in biological oxidation processes in the body is disrupted [1]. Hypoxia is not only considered a pathological phenomenon. A person constantly feels the effect of oxygen deficiency or physiological hypoxia in his daily life. Unlike pathological hypoxia, changes in organs and tissues during physiologic hypoxia are of a short-term and reversible [2,3].

Currently, in connection with the development of a science of hypoxia, knowledge on the application of acute and chronic hypoxia has been expanded not only for the pathogenesis of hypoxia but also for their prevention and correction, as well as specific training for professional activities [4]. Chronic hypoxia or short-term effects of hypoxia are widely used in increasing the possibility of adaptation of the organism, psychophysiological states, respiratory system, cardiovascular system, mainly in the function of organs of the endocrine system, as well as in the treatment of many diseases and pathological processes [5,6].

Endocrine system organs, especially the adrenal glands, hormones synthesized and secreted by their cells, are important in the formation of compensatory-adaptive processes in the body due to adverse environmental factors, including hypoxia. The analysis of the literature reveals a disagreement between the authors. A group of authors notes the strengthening of the functional activity of the adrenal glands in the adaptation process of the organism to hypoxia of different origins (changes in the size of adrenocytes), and other authors note the weakening of the functional activity of the glands [7,8].

From this point of view, the need for pathogenetic justification of new mechanisms for the development of renal adaptation mechanisms at the molecular, cellular, tissue, organ and system levels, as well as metabolic and functional disorders in these glands during hypoxia remains actual.

The goal of the study was to study the morphofunctional properties of ultrastructural changes in the cellular and extracellular structures of the adrenal glands during acute hypobaric hypoxia.

Materials and methods. The materials of the study were 30 male white rats weighing 180-200 grams, divided into 3 groups. Animals (10) included in the control group were not intervened;

respectively acute hypoxia model was established in the II and III experimental groups, each of which had 10 experimental animals. The animals included in group II were kept in the specially hypobaric chamber with an atmospheric pressure of 2000-3000 meters above sea level and temperature of 19-200C 5 times a week for 2 hours, rats of III group were kept in the specially hypobaric chamber with an atmospheric pressure of 2000-3000 meters above sea level every 2 hours. To absorb the CO2 formed in the hypobaric chamber, grains of natron lime (Ca(OH)2 81%+NaOH 3,4%+H2O 15,6%) were used. All experiments were conducted at the time of the day, which is considered the lightest time. Animals removed from the barocamera were kept under control in standard vivarium conditions.

All painful procedures were carried out under a superficial effusion drug, and the killing of animals was carried out with 2-2.5% thiopental-sodium solution injected into the peritoneal cavity at 100mg/kg and anesthetized. Animals separated in all three groups were decapitated at different times of the experiment – on the 2nd and 5th day of the experiment, rats included in the control group – on the 2nd, 5th day. The adrenal glands were completely cut and preparations were taken for histological and electron microscopic examination.

After macroscopic evaluation, the preparations were fixed in fragments and post-fixed for two hours. 2% solution of glutaraldehyde and 2% paraformaldehyde prepared in phosphate buffer (pH=7,4) were used for fixation, and 1% solution of osmic acid prepared in the same buffer was used for postfixation. After postfixation preparations kept at 50º, 70º, 80º, 90º ethyl alcohol solutions for 30 minutes, and at 96º and 100° of the same solutions for 1 hour. The dehydrated preparations are placed in special forms made by Araldite-Epon and spur to form blocks. From these blocks were made half-(1-2 μm) and ultrathin (70-100 nm) sections in ultratom LCB - III, Leica EM UC7. The sections are stained with hematoxylin-eosin and PAS, covered with encrusted glass through Canadian balm. Microscopic examination was performed under x8, x20 and x40 magnification [9]. Microphotography of the structural elements of the thyroid and adrenal glands was performed by a digital camera of the microscope "Olympus BX-41", and morphometric parameters were calculated by Wilcoxon test (paired samples) Statistica 10 (StatSoft. Inc.).

Research on animals was conducted in the Department of Pharmacology and Experimental Surgery of the Scientific Research Center and Electron Microscopy Laboratory of AMU on the basis of ethical rules specified in Protocol No. 31 of the ethic rules Commission and bioethics committee under the Ministry of the Health of the Republic of Azerbaijan on 21.04.2008.

Results and discussion. The adrenal gland is an endocrine organ and consists of two parts – the adrenal cortex and the adrenal medulla, which have different origins, structure, and shape. The adrenal cortex is 70-80% of the volume of the organ, synthesizes corticosteroid hormones that affect the immune system, the course of inflammatory processes and various types of metabolism. The adrenal medulla secretes catecholamines, which affect the activity of the cardiovascular and nervous system, glandular epithelium, mainly carbohydrate metabolism and thermogenesis.

Macroscopically in rats included in the control group, the adrenal glands are clearly visible on the upper poles of the kidneys in the retroperitoneal tissue space, under the diaphragm. During the visual examination of histological preparations taken from animals, the adrenal cortex and adrenal medulla, surrounded by a thick capsule consisting of dense connective tissue, are separated from each other by clear boundaries. The connective tissue capsule is made by a small number of glucosaminoglycans and other organic substances.

According to electron microscopic studies, in animals included in the control group, the nuclei of adrenocorticocytes of the glomerular zone of the adrenal gland are rounded and located mainly in the center of the cell, and the nuclei are outside the center. The membrane of the nucleus and the nucleolus are clearly visible, made by granular components. In the cytoplasm of adrenocorticocytes of the glomerular zone, mainly under the capsule and on the central part a large number of lysosomes and a small amount lysosomes with smooth edges on the border with the fascicular zone are identified. The edges of the mitochondria of the cells of the glomerular zone are denticular, the cristae have a lamellar structure. (fig.1, marked with a red arrow).

The number of ribosomes and liposomes in the cytoplasm of adrenocytes of the fascicular zone is low (fig.1, marked with a white arrow). They are unevenly distributed in the cytoplasm. A small number of lysosomes are mainly located around the Golgi complex. It should be noted that the number of lysosomes in the deep layers of the fascicular zone and near the reticular zone is very small (fig.2, marked with a white arrow). Spongiocytes of the fascicular zone has large mitochondria with curved surfaces compared with the

cells of the glomerular zone, and vesicular cristae with vacuoles appear in the transverse section, and the vacuoles are associated with the inner membrane of the mitochondria.

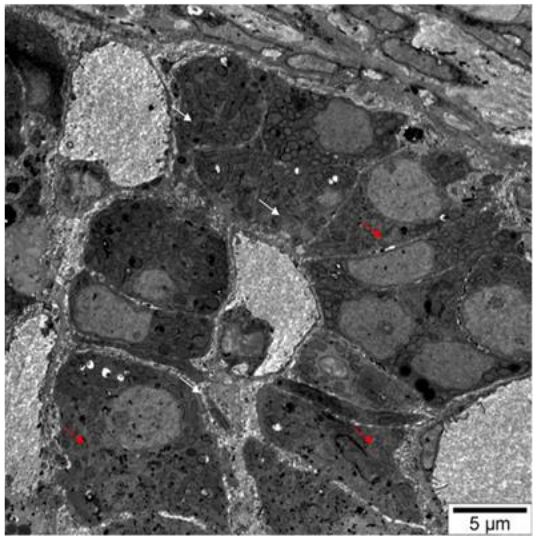


Fig. 1. Electron microscopic images of normal structures involved in the formation of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 5 µm.

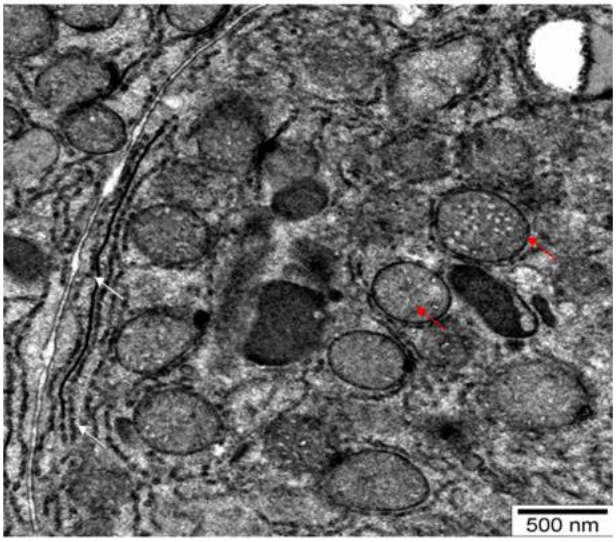


Fig. 2. Electron microscopic images of normal structures involved in the formation of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 500 mm.

Adrenocorticocytes of the reticular zone are characterized by significant polymorphism, unlike adrenocorticocytes of the fascicular and glomerular zone. In their cytoplasm, numerous mitochondria, their nuclei are located, mainly, circular and excentric, have condensed chromatin. In the adrenocytes of the reticular zone, the number of liposomes is less, contours are mostly smooth (fig.3, marked with a red arrow).

The large polygonal nuclei of the adrenal medulla appear in the center of the cytoplasm. Organelles, especially mitochondria and lysosomes are clearly noticeable in the vacuolized cytoplasm (fig.3, marked with a red arrow).

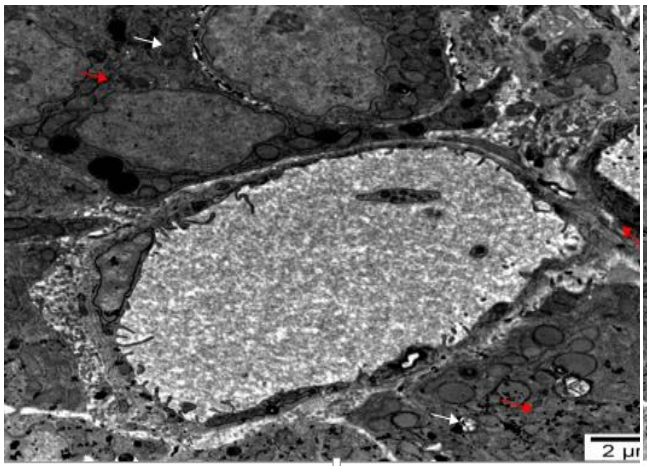


Fig. 3. Electron microscopic images of normal structures involved in the formation of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 2 µm.

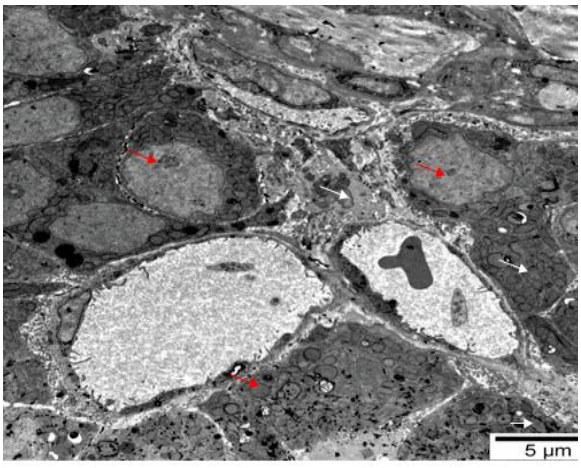


Fig. 4. Electron microscopic images of normal structures involved in the formation of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 500 mm.

On the 2nd day of the experiment, weak alterative and destructive changes under the effect of hypobaric hypoxia are detected in the histotopography of the adrenal glands of animals. The quantitative indicators obtained as a result of the study also did not undergo any different changes compared to the control group (tab.1).

Table 1. Morphometric indicators of the nuclei of the adrenal gland (M±m), (min-max) in norm and in acute hypoxia

	Glomerular zone (Max±min)			Fascicular zone (Max±min)			Reticular zone (Max±min)			Adrenal medulla (Max±min)		
	N	Days of experiment		N	Deys of experiment		N	Days of experiment		N	Days of experiment	
		2nd day	5th day		2nd day	5th day		2nd day	5th day		2nd day	5th day
Diameter M±m	4,44 ±0,27	4,63 ±0,26	4,87 ±0,26	5,55 ±0,20	5,74 ±0,19	6,03 ±0,21	4,45± 0,17	4,63± 0,17	4,87± 0,16	5,47± 0,19	5,66± 0,19**	5,94± 0,22**
Min-max	2,66-5,82	2,87-5,97	3,01-6,14	4,62-6,35	4,88-6,57	5,15-7,01	3,77-5,26	3,97-5,47	4,19-5,75	4,66-6,35	4,87-6,57	5,01-7,01
Square M±m	46,0± 3,83	47,9± 3,87 **	50,1± 3,92 **	34,2± 1,87	36,1± 1,84 **	38,3± 1,80 **	23,9± 2,16	25,6± 2,18 **	27,6± 2,28 **	30,9± 1,47	32,8± 1,38 **	35,0± 1,32 **
Min-max	33,53-68,45	34,67-70,54	36,95-73,45	23,47-41,64	26,58-43,78	28,76-45,69	15,47-36,43	17,64-38,52	18,76-40,13	23,47-37,63	26,58-39,17	28,76-41,46

*Note: N-control group; n-number of animals; M±m: M-average indicator of variation, m-standard error, ** - p<0,01

The relative growth of the volume of the adrenal gland of experimental animals, relaxing the capsule, pale-yellowish in color and partial fragility of the consistency is visible with a naked eye. It is possible to visually distinguish the contours of the cortical and medullary substances of the gland.

Electron-microscopic studies conducted on the 2nd day of the experiment showed that, unlike microscopic examination of glandular cells, structural changes on the ultrastructural level as a result of hypoxia are more clearly noticeable (fig.4, marked with a white arrow). Thus, the cytoplasm of the adrenocytes of the adrenal cortex are edematous, the nuclei are deformed. The double-nucleolar nucleus has coincided. In the cytoplasm, there are derivatives of the cell boundary – the basal membrane, it is possible to see a violation of the completeness of the basal membrane even in some cells of the adrenal medulla.

The condensed chromatin is diffusely distributed in the cytoplasm, especially in the cytoplasm of the glomerular zone, and the destruction of chromatin in the cells of the reticular zone is noted (fig.4, marked with a red arrow).

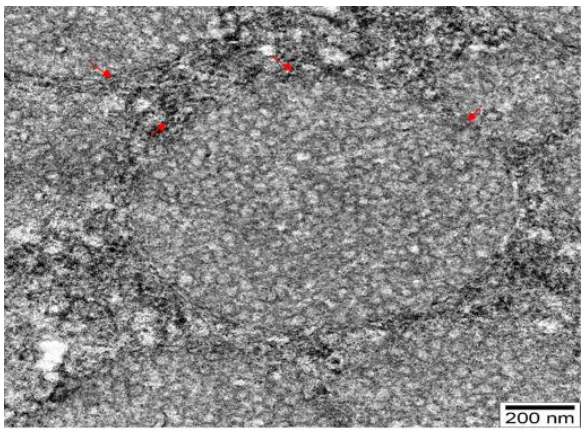


Fig. 5. 2nd day of hypoxia. Electron microscopic images of structures of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 200 nm.

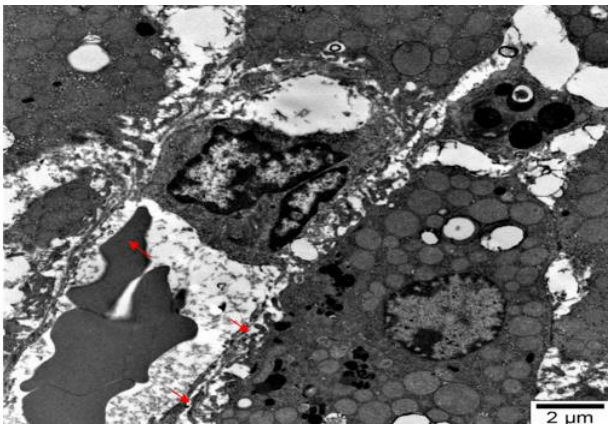


Fig. 6. 2nd day of hypoxia. Electron microscopic images of structures of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 2 µm.

More mitochondria than intracellular organelles have undergone dystrophic changes, in particular, mitochondria of the adrenal cortex is edematous, mainly in elongated form, have cristae with unclear contours. Edema of adrenocytes simultaneously affected the function of organelles, causing their vacuolization and destruction. The endoplasmic reticulum and Golgi complex appear weak. In spongiocytes, secretory granules are small and rarely occur (fig.4, marked with a white arrow).

The cytoplasm of the adrenal medulla is edematous, the nucleus is swollen, the chromatine is pale, the fenestrae of the endothelial cells of the capillary covering the adrenocytes are clearly visible. Destructive changes in the organelles of adrenocytes in the focal areas of the adrenal medulla are observed. Thus, mitochondria are hypertrophied, lysosomes are scattered in the cytoplasm (fig.5, marked with a white arrow). During the study of ultrathin sections, gross ultrastructural changes in connective tissue and plasmolemma are not detected (fig.6, marked with a white arrow).

On the 5th day of the experiment, due to hypoxia the acute irreversible pathomorphological changes that occur as a result of a violation of tissue nutrition in the adrenocytes of the adrenal gland. As a result of hypoxia, many tissues, cells, organelles of the gland completely lost their structural properties and have been subjected to acute destruction. Also in the statistical indicators of the experiment, sharp changes characteristic of the effect of hypoxia are noted (tab.1).

Macroscopically, the adrenal gland is yellowish gray, sharply increased in volume, softened and became brittle. The growth of its volume caused the release of connective tissue fibers of the capsule covering the gland, the appearance of grayish-pink in the transverse section reflects the damage to the tissue inside the gland. The release of connective tissue fibers is manifested by the breakdown of trabeculae directed from the capsule into the gland.

5 days after the creation of the hypoxia model, in ultrathin sections taken from the adrenal gland tissue of animals, complete destruction of cells inherent in the adrenal gland tissue, damage to cell organelles, coagulation of cytoplasmic proteins were observed. The capsule of the gland is released, dispersed in some parts. The cytoplasm of adrenocorticocytes is acute edematous, its nuclei are gloomy, adjacent to the cytolemma, the basal membrane is loosened and a folding is formed on it, the nucleoli are not noticeable, mitochondria are discharged, lysis of cristae (fig.7, marked with a red arrow), secondary dystrophic changes secretory granules and of lipids have occurred. The membrane of the nucleus is fibrous, rarely invagination of the membrane occurs in the adrenocytes of the adrenal cortex (fig.7, marked with a white arrow). Under the influence of hypoxia, karyopyknosis of the nuclei of the cells of the adrenal cortex and fading of nuclear chromatin, destruction of the reticular zone, as well as vacuolization of lysosomes are detected. In cytoplasm, the ultrastructure of the lipid droplets of adrenocorticocytes was changed, most of them were isolated, some of them were located apically under plasmolemma. Acute edema of adrenocytes caused the destruction of the endoplasmic reticulum and Golgi complex (fig.8, marked with a white and red arrow).

Dystrophic changes in the cytoplasm of the adrenal medulla are also noted. In the ultrathin sections, numerous fat deposits and edematous nucleus, destroyed nuclear chromatin in the cytoplasm are detected. Acute swelling and smoothening of mitochondrial cristae, loss of endoplasmic reticulum and lysosomes, ignoring glycogen granules are associated with fat dystrophy of intracellular organelles, the intracellular space is expanded (fig.9, marked with a red arrow).

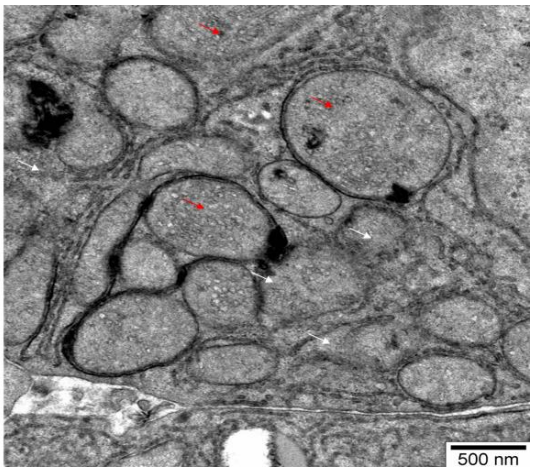


Fig. 7. 5th day of hypoxia. Electron microscopic images of structures of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 500 nm.

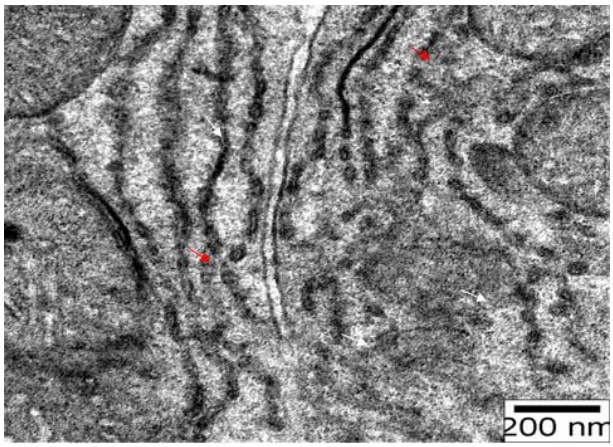


Fig. 8. 5th day of hypoxia. Electron microscopic images of structures of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 200 nm.

Acute edema of the interstitial area, a violation of the shape of fibrous structures, noticeable changes in the internal endothelial and external basal membrane of the walls of the capillaries are explained by a violation of tissue nutrition under the influence of hypoxia (fig.9, marked with a white arrow).

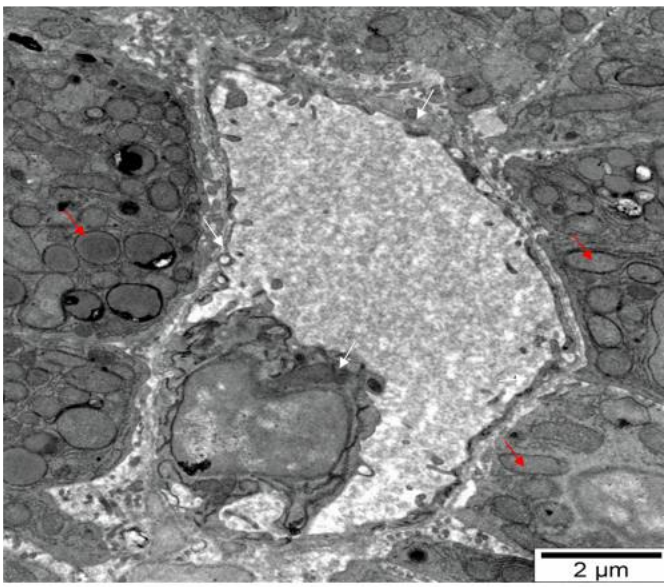


Fig. 9. 5th day of hypoxia. Electron microscopic images of structures of the adrenal gland. TEM. The explanation is given in the text. Dye: uranium acetate and plumbum citrate. Scale: 2 µm.

Thus, the results of the conducted studies showed that morphofunctional changes under the effects of acute hypoxia, which develop in different zones of the adrenal cortex, also change the histofunctional state of the adrenal medulla. Thus, the effect of hypoxia leads to significant dystrophic changes in the adrenocorticocytes of the adrenal gland, as well as to a change in the interaction of glomerular, fascicular and reticular zones, an increase in the activity of the adrenal medulla. Increased adrenocortical activity during the initial effect of hypoxia provokes the synthesis and secretion of adrenocortotropic hormone. Morphometric indicators of the adrenal parenchyma increase from the 5th day of hypoxia and are characterized by the increased blood supply to the adrenal glands, which occurs both by the dilatation of capillaries and by an increase in their density.

REFERENCES

1. Zarechnova N.N., Slynko E.N. Influence of mountain hypoxia on endocrine system organs at the insufficiency of adrenal and pancreatic hormones // Bulletin of new medical technologies, electronic journal, 2018, № 4, p.3-10
2. Zerkalova Y.F. Morphological and functional changes of some endocrine glands during hypoxia of different genesis // Avtoref.cand.dis..., Ulyanovsk, 2004, 23p.
3. Kalyuzhnaya L.I. Endocrine mechanisms of adaptation to the high altitude [Text]: in the book: Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic // Under the editorship of J.L.Shevchenko / Kalyuzhnaya, L.I., Tararak T.I., Kalyuzhny I.T.– SPb: LLC "ELBI-SPb", 2000, pp.235-265.
4. Sadykova G.S., Dzhunusova G.S. Functional features of endocrine systems in the inhabitants of the highlands // International journal of applied and fundamental research, 2016, № 4-5, pp.943-947.
5. Mukhametov A.I. Morphofunctional characteristic of adrenal glands of rabbits in the conditions of stress and its correction // Author's abstract. Cand. Dis..., Orenburg, 2015, 24p.
6. Woods DR., Davison A., Stacey M., Smith C., Hooper T., Neely D., Turner S., Peaston R., Mellor A. The cortisol response to hypobaric hypoxia at rest and post-exercise. *Hormone and Metabolic Research* 2012, 44, pp.302–305.
7. Mvon Wolff, C.T. Nakas, M.Tobler, T.M.Merz, M.P.Hilty, J.D.Veldhuis, A. R.Huber and J.Pichler Hefti. Adrenal, thyroid and gonadal axes are affected at high altitudes. Endocrine connection, 2018, Volume 7: Issue 10, pp.1081-189.
8. Erik R.Swenson, Peter Bartsch, High Altitude/Human Adaptation to Hypoxia, Springer, New York, 2014, 495 pp.
9. Weekly B.S. Electron microscopy for beginners. M.: Мир, 1975, 324p. (Electron-microscopy. Methods and Protocols. Edited by John Kuo. USA, Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2007, 608 p.85.)

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З УРАХУВАННЯМ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ ГОМЕОСТАЗУ

Кандидат медичних наук ***Олена Карая***
Україна, Харків, Харківський національний медичний університет
Кафедра загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6720

ARTICLE INFO

Received: 25 August 2019
Accepted: 14 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

chronic acalculous cholecystitis,
hypetension disease,
lipid peroxidaton,
antioxidant,
treatment.

ABSTRACT

Recovery of chronic acalculous cholecystitis (CAC) in patients with hypetension disease (HD) is shown to be accompanied by inhibition of antioxidant system parameters and significant changes in lipid peroxidaton, which cause elevation of anti-inflammatiry cytokines level. The studied parameters correlate with thecharacterof the inflammatory processand the type of the gallbladder dyskinesia. The use of Choliver and Duspatalin in complex treatment of CAC in patients with HD provides clinical and laboratory remission, which allows to recommend these drugs for treatment of the above persons.

Citation: Олена Карая. (2019) Osoblyvosti Likuvannia Khvorykh na Khronichnyi Bezkamianyi Kholetsystyt iz Suputnoiu Hipertonichnoiu Khvoroboiu z Urakhuvanniam Porushen v Systemi Homeostazu. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6720

Copyright: © 2019 **Олена Карая.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Хвороби травного тракту є дуже розповсюдженими, а хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) зустрічається в 367-460 випадків на 100 тис. населення. За даними статистики кожний п'ятий громадянин нашої країни має підвищений тиск. Гіпертонічна хвороба (ГХ) обумовлює тяжкі ускладнення (інфаркт міокарду, інсульт, хронічну ниркову недостатність), які в розвинутих країнах набувають перше місце серед причин смерті. За даними В.Т. Івашкіна у осіб віком до 20 років такий тандем складає 2,8 одночасно перебігаючих захворювань; у віці від 21 до 40 років – 2,9, а більш 40 років –4,5 захворювань. Таким чином, практична медицина має змогу відпрацьовувати адекватні схеми терапії, які одночасно могли впливати на патогенетичні механізми при різних сполуках хвороб.

Сполучення таких захворювань зустрічається доволі часто, що є наслідком стресових ситуацій, погіршення соціально-економічних умов в суспільстві, зловживання тютюну та алкоголю, переїдання, використання в їжі важко всмоктуваних продуктів, порушення дієти тощо. Тому доволі часто спостерігається поєднання ХБХ та ГХ, що впливає на перебіг кожного з них та обумовлює перехрест деяких патогенетичних механізмів.

Наведені раніше нами дані по вивченню окремих ланцюгів патогенезу ХБХ та гіпертонічної хвороби (ГХ) дали змогу стверджувати, що при загостренні ХБХ спостерігаються зміни в системі антирадикального захисту, які сприяють виходу з під контролю вільнорадикального окиснення. Приєднання супутньої ГХ погіршує стан системи АОЗ, що, на нашу думку, пов'язано з поглибленням ішемічного компоненту в різних тканинах, внаслідок генералізованого спазму судин та наявності запального механізму формування активної фази ХБХ. Такий подвійний негативний вплив на систему антирадикального захисту сприяє погіршенню клінічних проявів захворювань,

формуванню “порочного кола” в патогенетичних взаємовідношеннях, та, таким чином, може провокувати тривалість запального процесу та виникнення ускладнень.

В останні роки в лікуванні ХБХ значна увага приділяється препаратам рослинного походження. Така зацікавленість цими препаратами пов’язана з декількома моментами. По-перше, складова таких препаратів багатокомпонентна, що дає змогу використовувати їх при сполучених захворюваннях; по-друге, такі препарати мають різнопланову направленість дії, що сприяє корекції різних напрямків порушень; по-третє, такі препарати практично не мають побічної дії, що значно поширює контингент хворих, яким вони можуть призначатися.

Препарати рослинного походження на протязі багатьох століть використовували при лікуванні хвороб травного тракту. Однією з таких рослин є артишок (Cynara scolymus I.), який має велике фармацевтичне та терапевтичне минуле. Завдяки сучасних наукових методів дослідження вдалося підтвердити вихідні механізми дії екстракту артишока. Так, екстракт артишока володіє антиоксидантною дією, йому притаманна гепатопротекторна, холеретична, діуретична та дезінтоксикаційна дії. Крім того він сприяє зниженню рівня холестерину, кетонових тіл і сечовини в крові.

На теперішній час при хворобах жовчного міхура використовують декілька препаратів, які містять екстракт артишока. Нашу увагу залучив препарат рослинного походження до складу якого входить екстракт листя артишоку, біологічно активними компонентами якого є кафеолова та хіна кислоти, флавоноїди, секвінтерпенлактон, індулін, вітаміни і ряд важливих мікроелементів. Екстракт артишоку має гепатопротекторну, антиоксидантну, жовчогінну дію, збільшує продукцію коферментів гепатоцитами та впливає на метаболізм ліпідів, холестерину та кетонових тіл. Даний препарат застосовується при захворюваннях нирок, гастродуоденітах, захворюваннях жовчовивідної системи-діскінезії жовчного міхура за гіпокінетичним типом. Інший пепарат який окрім екстракту артишока (25 мг) має порошок куркуми (50 мг) та медичну жовч (25 мг). Окрім вище наведених властивостей екстракту артишока, порошок куркуми володіє холеретичним та холекінетичним ефектами, має антисептичну, протизапальну та противиразкову дії. Медична жовч, яка входить до складу екстакту артишоку, також стимулює перистальтику кишечника та створює оптимальні умови для роботи ферментів підшлункової залози. Така багатогранна дія препарату дає змогу використовувати його при багатьох захворюваннях внутрішніх органів і, насамперед, захворюваннях жовчного міхура, а саме при діскінезії жовчовивідних шляхів за гіперкінетичним типом.

Для поліпшення скорочувальної функції м’язів жовчного міхура (ЖМ) при гіпермоторній дискінезії ЖМ призначають спазмолітині препарати. До сучасних міотропних спазмолітичних препаратів відносять мебеверин. Механізм дії препарату пов’язують з його здатністю знижувати проникненість клітин гладких м’язів для Na+, блокуванням наповнення депо позаклітинним Са+ та зменшенням відтоку К+. Крім того, наявність ГХ сприяла призначенню гіпотензивних препаратів, зокрема бета-блокаторів або блокаторів АПФ, доза яких в кожному випадку оговорювалася окремо.

Метою нашого дослідження будо покращення ефективності лікування хворих на ХБХ на тлі ГХ.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 114 осіб на ХБХ, серед яких в 87 випадках захворювання перебігало з супутньою патологією, а саме, ГХ. Серед обстежених переважали жінки (52) віком від 24 до 52. Гіпокінетичний тип діскінезії жовчного міхура був діагностован у 32 хворих, гіперкінетичний – у 67 осіб , у останніх 15 осіб – змішаного типу. Всі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні в зв’язку з загостренням основного захворювання. Так, 1 ст. ГХ реєструвалася в 31 випадку, 2-я- у 56 хворих. В групи співставлення увійшло 27 хворих з ізольованою ГХ I (11пацієнтів) й II (16) стадіями та 15 осіб з ізольованою ХБХ, які повністю ідентичні основній групі за віком та статтю.

Верифікація діагнозу ХБХ була досягнута завдяки комплексній оцінки результатів опитування, об’єктивного огляду, даним лабораторних досліджень та показникам інструментальних методів діагностики (багатомоментного дуоденального дослідження, холецистографії, УЗД та ФГДС).

Контрольну групу склало 25 здорових осіб аналогічного віку та статі при обстеженні яких були встановлені нормативні показники.

Рівень ФНО-а в сироватці крові досліджували за допомогою набора стандартних систем «Протеїновий контур».

Вміст показники ПОЛ в сироватці крові, а саме, малоновий діальдегід (МДА) та дієнові кон'югати (ДК) вивчали методом Ю. А. Владимірова та А. І. Арвкова та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – методом С. Чеварі та співавт.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на ПК. «Pentium -IГ» за допомогою комп'ютерних статистичних програм « Statistica-5».

Результати та їх обговорення.

При деталізації скарг хворих основної групи було визначено , що у всіх випадках мав місто больовий сидром, інтенсивність и тривалість якого залежала від типу діскінезії жовчного міхура . Наявність ГХ, при значному підвищенні АТ, майже в 74% випадків (76 осіб) сприяла посиленню болю, або провокувало його виникнення. Одночасно спостерігалась зміна та локалізація характеру болю втрачалася залежність від прийому їжі, він розповсюджувався в епігастрій та навколо пупкову ділянку, прийом знеболюючих спазмолітичних препаратів не призводив до очікуваного ефекту. У 32випадках перебіг ХБХ ускладнювався приєднанням реактивного гепатиту: спостерігався помірний тупий біль в правому підребер'ї, незначне збільшення, розмірів печені та її болісність при пальпації.

Серед діспептичних явищ переважала нудота (72), гіркота у роті (68), відрижка повітрям (57) та печія (46), блювота (34). У 18 випадках тривала нудота була обумовлена, на нашу думку, значним підвищенням АТ, останній розглядався нами і як один із факторів нудоти.

Невротично-неврозоподібний синдром був більш притаманен жінкам, його проявами були астенічний синдром, іпохондрія, стани тривоги, різні фобії.

Проведене інструментальне дослідження (МФДЗ, УЗД) дало змогу підтвердити наявність ХБХ, а також встановити тип діскінезії жовчного міхура. Одночасно було проведене бактеріологічне дослідження жовчі. Так, у 45 випадках загострення ХБХ було пов'язано з наявністю збудника в міхуровій жовчі (стафілокок, стрептокок або кишкова паличка); у 42 осіб жовч була стерильна.

На протязі перших двох діб усім хворим проведено біохімічне та імунологічне дослідження.

Таким чином, загострення ХБХ у хворих з супутньою ГХ супроводжувалося підвищенням показників ПОЛ, що обумовлено активацією неспецифічного імунітету (збільшення нейтрофілів, макрофагів та інших) клітин якого зумовлюють загострення вільних радикалів кисню та посилюють утворення супероксидрадикалів. Одночасно при запаленні спостерігається пошкодження клітинних мембран, що в сукупності призводить до неконтрольованого посилення процесів ПОЛ.

Зменшення показників ферментативної системи АОЗ може бути пов'язано на нашу думку, як зі звичайним утворюваннями вільних радикалів, так й з її виснаженням в наслідок хронічного процесу ХБХ.

Загострення ХБХ супроводжується підвищенням рівня ФНП-а цитокіну, який запускає каскад запальних реакцій та «визначає» об'єм імунної відповіді. Даний показник можна розглядати як маркер наявності та глибини запального процесу, а також медіатор запуску імунної системи, виразність кількісних його змін, ймовірно, визначає об'єм участі специфічного імунітету.

Виразність біохімічних та імунологічних змін була більшою у хворих с гіпокінетичним типом діскінезії жовчного міхура, ніж при гіперкінетичному типі, та у осіб, в жовчі яких висівали бактеріологічні збудники запалення.

На підставі отриманих результатів дослідження були розроблені схеми терапії. Так, при ХБХ з діскінезією жовчного міхура по гіпермоторному типу (27 осіб) призначили: мебеверин у дозі 200мг 2 рази на день на протязі 10 днів; екстракт артишока (25 мг),порошок куркуми (50 мг) та медичну жовч (25 мг) 2 таблетки 3 рази на день під час їжі (14 днів) настойку кропиви собачої по 30 капель 3 рази на день – 2 тижня. У хворих с гіпомоторною діскінезією (21 пацієнтів) використовували екстракт атишоку 2 таблетки 3 рази на день до прийому їжі на протязі 14 днів , метоклопрамід у дозі 10 мг 3 рази на день (10 днів). Всім хворим у яких в міхуровій жовчі був отриманий бактеріальний збудник, додатково призначали доксіциклін по 100мг 2 рази на день, 10 днів поспіль.

37 хворих склали групу співставлення, особи якої отримували загальноприйняту терапію: нітроксолин 100мг 3 рази на день (при наявності бактеріального збудника); при гіпомоторній діскінезії (18 хворих): сорбіт 10% розчин 50мл 3 рази на день, метоклопрамід 10 мг 3 рази на день. При гіпомоторній діскінезії ЖМ (21 особа) призначали дотаверин 2мл 2% розчину в/в – 5 діб, та впродовж 10 днів її таблетировану форму (по 40 мг 3 рази на день), екстракт шипшини 1 ч.л. 3 рази на день .

На тлі проведеної диференціальної терапії відзначені позитивні зміни в клінічних ознаках хвороби, які в основній групі хворих в середньому на 5-6 днів випереджали такі в групи в групі співставлення. Так, больовий синдром в основній групі хворих зменшувався на 4 день, диспепсичні явища – на 5 день. Прояви астено-невротичного синдрому зберігалися більш тривало (до 10 днів), а у 15 осіб вони зберігалися наприкінці лікування стаціонарі . В той же час відзначені позитивні зміни в вивчаємих біохімічних показниках. Таким чином, призначена схема лікування хворих на ХБХ з супутньою ГХ сприяла активації захисної дії АОС, що контролювало утворення та виділення вільних радикалів, тим самим блокувало ушкодження клітинних мембран.

Також зареєстрована вірогідна знижка ФНП-а, що давало змогу говорити про пригнічення запального процесу.

Висновки. Таким чином, загострення ХБХ у хворих на ГБ супроводжується достовірними змінами в показниках ПОЛ , системі АОЗ та призводить до підвищення прозапальних цитокінів. Величини вивчаємих показників мають кореляційну залежність від особливостей запального процесу (аутоімунне, чи наявність збудника), та типу діскінезії жовчного міхура. Використання екстракту артишоку, порошку куркуми, медичної жовчі та мебеверину в комплексній терапії ХБХ хворих на ГХ сприяє досягненню клінічної та лабораторної ремісії, що дозволяє рекомендувати дані лікарські засоби для лікування означених осіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Карая О.В. Роль кальцію в організмі та вплив порушень кальцієвого обміну на окремі показники гомеостазу у хворих на хронічний безкамяний холецистит із супутньою гіпертонічною хворобою // Сучасна гастроентерол. - 2009. - № 5(49). - С. 43-46.
2. Коричева Е.С., Ильченко А.А., Селезнева Э.Я, Дроздов В.Н. Роль билиарной недостаточности у больных ЖКБ и ПХЭС в развитии нарушения минеральной плотности костной ткани // Матер.12-го Славяно-Балтийского науч форума «Санкт-Петербург Гастро -2010»- Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.-2010. - № 2-3. - М 45-46.
3. Эмбутинекс Ю.В., Дроздов В.Н., Чернышова И.В. и др. Нарушение минеральной плотности костной ткани у больных с заболеваниями органов пищеварения// Эксерим и клин гастроэнтерология.-2011.-№9.-С.95-98.
4. Карая О.В. Патогенетическое формирование острой фазы хронического бескаменного холецистита у больных с гипертонической болезнью. Матеріали науково-практичної конференції"Фундаментальні проблеми внутрішньої медицини-від молекули до практичного одужання". - Харків, 2011.
5. Карая О.В. Корекція порушень кальцієвого обміну в залежності від типу дискінезії жовчного міхура та супутньої патології. Матеріали науково-практичної конференції"Медична наука і клінічна практика:минуле, сьогодення, майбутнє".- Харків, 2011.

PHARMACY

SPECIFIC FEATURES ANALYSIS OF INHALATION MEDICATION USE TO TREAT BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

I. A. Kostiuk, K. L. Kosyachenko
National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine
Department of Organization and Economy of Pharmacy

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6721

ARTICLE INFO

Received: 10 August 2019
Accepted: 08 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

bronchial asthma,
children,
inhalation therapy,
inhaler,
pharmacists.

ABSTRACT

The article focuses on analysis of the main system types to deliver aerosol medication. They have their advantages and disadvantages and used in different age range patient. The main specific features of using different inhalers and medications have been determined. The algorithm to choose an inhaler type for children with bronchial asthma has been suggested which can be which can be insured by pharmacists to provide pharmaceutical care. The content analysis of the Instructions to use inhalation medications has been done. The need to enlarge the given information and to provide schematic addition of the inhalation procedure to the instruction has been defined.

Citation: I. A. Kostiuk, K. L. Kosyachenko. (2019) Specific Features Analysis of Inhalation Medication Use to Treat Bronchial Asthma in Children. *World Science.* 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6721

Copyright: © 2019 **I. A. Kostiuk, K. L. Kosyachenko.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. New systems to deliver medications while treating bronchopulmonary diseases have become very popular today. Global Initiative for Asthma recognizes inhalation therapy as that which has the leading role to treat bronchial asthma (BA). Due to this system of delivering, medication gets to the target organ and causes no side reactions in other body systems. Practicing inhalation therapy in-patients and out-patients leads to decrease of bronchial asthma recurrence rate, hospitalization, and also improve patent's and their families' quality of life [1].

Although the national and international standards and protocols of BA treatment unify the approach of assessing and treating patients, but it is not always possible to control the clinical disease manifestations in practice. Patients' mistakes while using an inhaler are one of the reasons of uncontrolled BA frequency because wrong technique cannot provide a delivery of the necessary medication dose to the lungs [1,2].

At present it is essential for medical officers and pharmacists to teach patients the inhalation technique. The foreign professional literature states that 88% patients with BA make at least one mistake while using an inhaler. According to the research taken in Ukraine 92% of children break do not follow the instructions of inhalation technique or even do it wrong [3,4].

Nowadays the pharmaceutical market of Ukraine offers a wide range of medications and medical products for inhalation therapy. The choice of the inhaler for children should depend on patients' cognitive abilities. So, children under 3, as a rule, cannot perform specific breathing maneuvers, therefore they are recommended to use a facial mask for inhalation. The best way is to teach children how to use a mouthpiece because breathing through this device increase the level of medications depositing in lungs [5].

Inhalation therapy for children with BA has been researched by many scientists. The authors have studied efficiency of delivering inhalation medications particularly to children with BA with the

help of different inhalers. However, there is no research done on the instruction content of medical use of inhalation medications for children with BA.

The purpose of the research. To study different types of devices and the principles of their work for inhalation therapy and to analyze the instructions content of medication use in inhalation for children with BA are our purpose of the research.

The materials and methodology of the research. The national and foreign professional literature has been studied; the content of the instructions how to use medications in medical practice to treat children with BA has been analized. The method of systematic structural analysis has been applied.

The research results. Now the pharmaceutical market of Ukraine can offer many different inhalation devices. Unfortunately, pharmacists are said to have poor knowledge of product range, their use and care. They also note that there is lack of reliable professional source of information which can help them to learn the main characteristics of inhalation devices.

Currently there are several system types to deliver aerosol medication:

1. Metered-dose Aerosol Inhaler (MAI). It was introduced into practice in 1950s as the first portable multi-dose inhaler. Medications inhaled with the help of MAI include chlorofluorohydrocarbon propellant (CFH) and hydrofluoric alkane (HFA). One of the specific features to consider is that at the first use and after a long break before using the inhaler one should «refresh» it (spray 2-4 doses in the air).

To avoid the problems of synchronization while using MAI, it is recommended to use an intermediate reservoir which connects the inhaler and the patient's respiratory tracts – a spacer. Spacers are divided into 2 types: small (130-300 ml) and big (600-800 ml) volume. Some of them are supplied with a whistle which signals at a rather speedy inhale. It is very convenient because the patient can practice inhaling technique and take the inhale which will not produce a sound signal. Spacers are used for several months, hence they need hygienic processing. Spacers are washed in mild solution of dishwashing liquid and dried naturally. Manufactures recommend disinfecting spacers 1 time per week or 1 time per month [6, 8].

2. Breath-activated Inhaler (BAI) is an inhalation device which can help to avoid the problem of insufficient coordination of inhale to the inhaler activation while using standard MAI.

3. Powder Inhaler (PI). It is a breath-activated inhaler type that has a small size. Patients should be taught to exhale to the level of functional lungs residual volume before starting inhalation. It is forbidden to exhale into the inhaler as one can blow out the prepared dose of medication from the inhaler. The most frequent mistake while using such type of inhalers is when patients do not take a deep exhale before inhalation [6-8].

4. Nebulizer is a device to generate aerosol which contains dispersed particles. Its advantage is that it can disperse high doses of medication which MAI and PI cannot produce. Many nebulizers are supplied with facial masks and can be used for children under 2. In case the patient cannot tolerate the mask, it is recommended to use a mouthpiece for inhalation [9].

Table 1. Advantages and disadvantages of different inhaler devices

Inhaler type	**Advantages**	**Disadvantages**
1	2	3
MAI	- portability; - convenience; - high speed of inhalation procedure; - no risk of contamination; - low price	- synchronizing the patient's inhale and the inhaler's activation; - high speed of aerosol spraying (over 30 m/s); - low depositing in lungs and high – in oropharynx; - irritant effect of the propellant to mucosa of respiratory tracts (RT); - freon can cause cough at a «cold effect»; - difficulty to determine the medication dose leftover
Breath-activated Inhaler	- simple inhalation technique; - high lungs deposition	- if breath-activated, the speed of inhalation flow is not controlled

Continuation of table 1.

1	2	3
PI	- compact; - medication particles are constantly inhaled due to the patient's inhaling; - high speed of inhalation procedure; - some PI are supplied with a dose meter	- loss of some medication in the inhaler; - high depositing in oropharynx; - efficiency decrease of some powders at storage; - irritant effect of powder to mucosa of RT which causes cough and bronchospasm
Nebulizer	- simple technique; - economy of medication use; - no necessity to synchronize the patient's inhale and inhalation; - aerosol cloud has no propellants which cause RT; - creating higher concentration of medications in RT	- need of energy source; - inhalation time can increase; - a risk of bacterial contamination in case of poor hygiene; - high price

We have analyzed the principles of using different types of inhaler devices and have identifies a several specific features. They relate to the start of inhaler work, care rules, and also patient's activities after finishing inhalation (table 2).

Table 2. Specific features of different inhaler types for the pharmacist to consider while selling medications

Inhaler type	**Specific features**
MAI	- M which is delivered by the inhaler to the mouth can be tasteless or even felt in the mouth - it is necessary to keep, disinfect and «refresh» the inhaler according to the manufacture's instruction - if inhalation glucocorticosteroids (IGCS) prescribed, it is necessary to use a spacer or a valve spacer - it is necessary to rinse the mouth after IGCS inhalation even while using a spacer - spacer should be disinfected according to the instruction
BAI	- the patient can define if the medications dose is received by the taste or sound which confirms medication release
PI	- before inhaling medications with the help of PI it is necessary to exhale without the inhaler - first, it is necessary to take a strong inhale rather than gradually increase inhale speed
Nebulizer	- if it is impossible to inhale through the mouthpiece, one should use a facial mask - it is necessary to rinse Nebulizer after every use - a patient should be informed that term of nebulizer change is determined in the instruction

Having systemized the obtained results we have developed an algorithm of choosing an inhaler type for the children with BA (Figure 1). One can see that this algorithm supposes the choice of the inhaler according to the age and cognitive characteristics of the child.

Patients have a right to be well informed of medication use by the doctor or pharmacists, or any other information source including medication instruction (further Instruction). The instruction should contain the simplified data which can be understood by the patient themselves or with the doctor's or pharmacist's help to get all necessary information. We have analyzed the content of medication instructions which are used for inhalation therapy of children with BA [10, 11]. The sample includes 25 medications, the most of which are represented by the following medications, such as powder (36%) and aerosol (32%) (Figure 2).

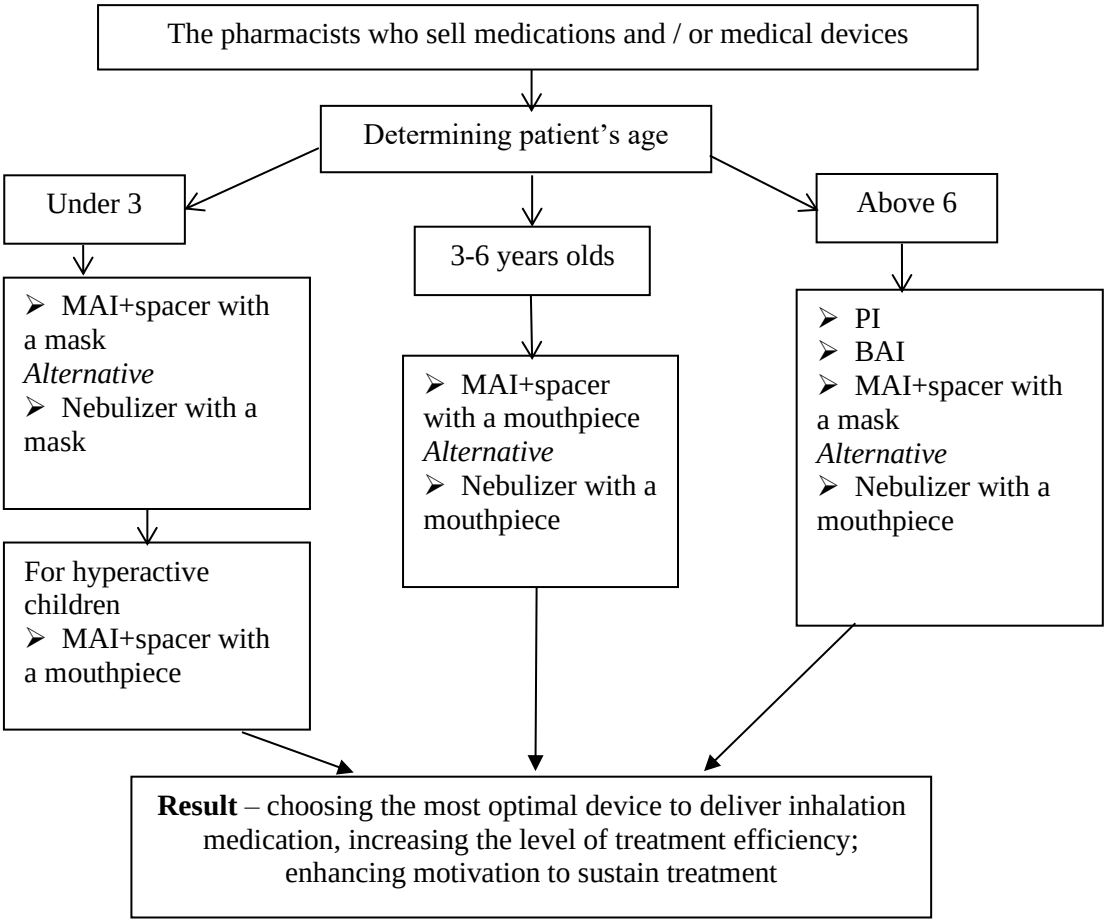


Fig. 1. Algorithm to choose the inhaler type for children with BA

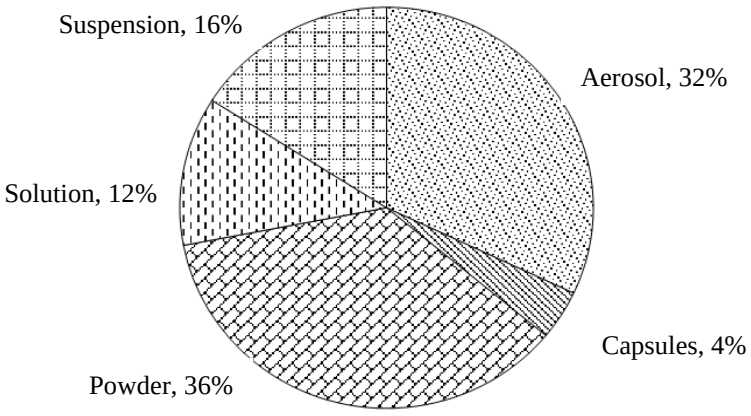


Fig. 2. Distribution of medication forms used in inhalation therapy of children with BA

In general, the Instruction section «Directions for use and dose» of the medication group under analysis has the following structure:

1. Dose
2. Inhaler testing
3. Inhaler use
4. Cleaning
5. Notes (recommendations).

However, the Instruction of medication for inhalation therapy to use in Nebulizer includes information about the solvent and extra components of the inhaler (Table 3).

Table 3. The structure characteristic of medication instructions used in inhalation therapy of children with BA

Instruction subsection	Description	Medications which include
Inhaler testing	Peculiarities of the first inhalation start and every next use	Airtek, Budesonide-inteli, Ventolin Evohaler, Pulmicort turbuhaler, Salbutamol, Seretide Diskus, Seretide Evohaler, Symbicort turbuhaler, Flixotide Evohaler, Formoterol easyhaler, Fortex
Inhaler use	Stage-by-stage process of inhalation with set timing	Airtek, Ventolin Evohaler, Zafiron, Pulmicort turbuhaler, Salbutamol, Seretide Diskus, Seretide Evohaler, Symbicort turbuhaler, Flixotide Evohaler, Flutixon, Formoterol easyhaler, Fortex
Cleaning	Description of process and cleaning, and also its frequency	Airtek, Budesonide-inteli, Ventolin Evohaler, Zafiron, Pulmicort turbuhaler, Salbutamol, Seretide Diskus, Seretide Evohaler, Symbicort turbuhaler, Flixotide Evohaler, Flutixon, Formoterol easyhaler, Fortex
Notes (recommendations)	Rinse your mouth or throat after inhalation	Airtek, Budesonide-inteli, Pulmicort turbuhaler, Flixotide Evohaler
	Use a spacer	Ventolin Evohaler, Salbutamol, Flixotide Evohaler
	Test the first several inhalations in front of the mirror to control the technique	Airtek, Ventolin Evohaler
	Tasteless or medication taste in the mouth	Pulmicort turbuhaler
For nebulizer therapy		
Solvent	Saline (0,9%) and its necessary volume	Berodual, Pulmicort
	Solutions for inhalation	Pulmicort
	Undiluted solution	Ventolin nebules, Nebutamol
Nebulizer use	Stage-by-stage process of inhalation	Ventolin nebules, Nebufluzon, Flixotide nebules
Cleaning	Rinse	Nebutamol, Pulmicort
	No information	Berodual, Ventolin nebules, Nebufluzon, Flixotide nebules
Notes (recommendations)	Use a mouthpiece or a mask	Berodual, Ventolin nebules, Nebutamol, Nebufluzon, Pulmicort, Flixotide nebules
	Use face lotion or rinse it thoroughly	Nebufluzon, Pulmicort, Flixotide nebules

Having analyzed the content of Instructions, we can state that the information as to using inhalation medication is given fully in every instruction. 8 medications (32%) have the subpart «Inhaler Use» supplied with a scheme of inhalation stages. Providing the patient the information in an easy way is convenient and necessary for the pharmacists to raise sanitary awareness. Much information given in the instruction, a number of problems as to use the researched medications, for children in particular still remain. Thus, only16% of Instructions have the subpart «For Children» which focuses that small children need help and it may be necessary for adults to assist children while using an inhaler or learn the technique of inhalation together. The rules of holding the inhaler are described for older children, e.g. the instructions to use Ventolin Evohaler, Salbutamol, and Seretide Evohaler. Although all 25 researched medications are used in pediatric practice.

Medications for Nebulazer inhalation have no schematic instruction, and the algorithm of providing the information as to medication use is rather short.

Conclusions.

1. The main system types of delivering aerosol medication have been analyzed. They have their advantages and disadvantages and used for different age range patients.

2. The main specific features of using different inhalation medications and medical products have been established. The pharmacist should draw patient's attention to these features if the device is for children with BA.

3. The algorithm of choosing the inhaler for children with BA has been suggested which can be insured by pharmacists to provide pharmaceutical care.

4. We have analyzed the content of Instructions and we can state that the information as to using inhalation medication in the subpart «How to use and doses» is given in a different way and needs additions for some medications. Thus, only 32% of Instructions is supplied with a scheme to follow the inhalation procedure stages and only16% of Instructions have the subpart «For Children» which emphasizes necessity for adults to assist children to learn the technique of inhalation by the children.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 Update):201. Available from: www.ginasthma.org
2. Inhalation therapy in the next decade: Determinants of adherence to treatment in asthma and COPD / [C. Donner, S. Amaducci, E. Bacci та ін.]. // Monaldi Archives for Chest Disease. – 2018. – P. 14–36.
3. Nedelska S.M. Efektivnist riznykh zasobiv dostavky inhaliatsiinykh preparative u ditei iz bronkhialnoiu astmoiu / S.M. Nedelska, O.D. Kuznetsova, N.M. Taran, A. Aleschenko // Zdorovie rebenka. Tom 12, №1, 2017. S. 13-17.
4. Rechkina O.O. Pomylki vykorystannia dozovanykh aerozolnykh inhaliatoriv pry bronkhialnii astmi u ditei / O.O. Rechkina, A.S. Doroshenkova // Astma ta alergiia. №4. 2014. S.28-32.
5. Okhotnikova O.M. Osnovy inhaliatsiinoi terapii. Prystroi, scho dostavliaiut likarski zasoby v dykhalni shliakhy / O.M. Okhotnikova // Klinichna imunologiia. Alergoliia. Infektologiia. № 2(99) 2017.S. 18-31
6. Mishandling of pMDI and DPI inhalers in asthma and COPD – Repetitive and non-repetitive errors / [K. Luczak-Wozniak, M. Dabrowska, I. Domagala et al.]. // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2018. – №51. – P. 65–72.
7. The Inhalation Characteristics of Patients When They Use Different Dry Powder Inhalers / [W. Azouz, P. Chetcuti, H. Hosker et al.]. // Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. – 2015. – №28. – P. 35–42.
8. Sukhan V.S. Zastosuvannia inhaliatsiinoi terapii u khvorykh na bronkhialnu astmu (ohlid literatury) / V.S. Sukhan // Ukraina. Zdorov'ia natsii. 2015. №3 (35). S. 136-140.
9. Sukhan V.S. Nebulaizerna terapiia yak metod inhaliatsiinoi aerozolterapii u likuvanni khvorykh na bronkhialnu astmu / V.S. Sukhan // Naukovyi visnyk Uzhgorodskoho universitetu, seriia «Medytsyna». 2015. №1 (51). S. 279-283.
10. Nakaz MOZ Ukrainy vid 08.10.2013 № 868 «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry bronkhialnii astmi» URL: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13.
11. Normativno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy: web-site. URL: http://mozdocs.kiev.ua/.

PROCESS MODEL OF IMPLEMENTATION OF GOOD PHARMACY PRACTICE IN THE ACTIVITY OF PHARMACIES OF UKRAINE

Candidate of pharmaceutical sciences, Associate professor ***Liliia Hala***
Ukraine, Kyiv, Bogomolets National Medical University,
Department of Organization and Economics of Pharmacy

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102019/6722

ARTICLE INFO

Received: 20 August 2019
Accepted: 15 October 2019
Published: 31 October 2019

KEYWORDS

pharmacy,
Good Pharmacy Practice,
standard operating procedure.

ABSTRACT

Taking into account the recommendations of the FIP/WHO joint guidelines for GPP "Good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services", the global experience of the pharmacy and legal regulation of pharmaceutical activities in Ukraine we offered the Guidance of Good Pharmacy Practice (GPP), which focused on content, functional and role-based approach to the development of national pharmacy practice standards, by the terms of cooperation of public professional, scientific and educational organizations. We consider the national standard of GPP as an interconnected groups of tasks aimed at ensuring the performance of individual roles and functions of pharmacy specialists. The proposed project structure of the national standard of GPP complies with the generally accepted normative document construction, requirements for stage properties (standard name, subject of regulation, date of adoption) and structure (introductory part, sections, annexes). The Guidance of GPP also establishes the procedure for development of standard operating procedure (SOP) for effective use in practice with the peculiarities of each pharmacy. As follows, based on the materials, the process model of GPP implementation in pharmacies of Ukraine was proposed and the expediency of developing its components, namely the Guidance of GPP, national standards of GPP and SOPs was provided.

Citation: Liliia Hala. (2019) Process Model of Implementation of Good Pharmacy Practice in the Activity of Pharmacies of Ukraine. *World Science*. 10(50), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31102019/6722

Copyright: © 2019 **Liliia Hala.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. Today in Ukraine the important question is the development and implementation Guidance of Good Pharmacy Practice (Good Pharmacy Practice, GPP) to improve the quality of pharmaceutical providing of the population, as required by the Concept of Pharmaceutical Sector Development of the Health Care Industry of Ukraine for 2011-2020 years and the State Strategy for the Implementation of the State policies for providing the population with medicines for the period up to 2025 year. In 2011, the International Pharmaceutical Federation (FIP) and the World Health Organization (WHO) published updated joint guidelines "Good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services" (then – FIP/WHO guidelines for GPP). Considering to the differences in pharmaceutical practices in different countries, WHO and the FIP emphasize that FIP/WHO guidelines for GPP is intended for use by national professional pharmaceutical associations, authorities and other authorities responsible for drafting relevant documents in their countries. As the FIP/WHO guidelines for GPP is a common base of rules and requirements, without a comprehensive description of work aspects of pharmacy, national GPP standards should be developed taking into account the regulatory legal framework for pharmaceutical activities and the particularities of domestic pharmacy practice. The FIP/WHO guidelines for GPP should be seen not as an obligatory document, but as a guidance to the

development of national standards in order to achieve the proper level of implementation by pharmacy specialists of the specific roles, functions and activities required by society to ensure the health of each citizen [1,2]. GPP, unlike other good practices, which together guarantee the quality of medicines at all stages of the life cycle, has a special feature – in terms of GPP are not only professional questions related to the circulation of drugs and other products in the pharmacy range, but also the relationship between the pharmacy specialist and the patient, aimed at providing optimal medical care based on evidence-based medicine for the well-being and commonweal of the population.

The importance questions of GPP development for the practical implementation of pharmacies and abidance specialisti with GPP requirements were considered in their scientific publications: Nemchenko A.S. [3]; Ubohov S.H., Trokhymchuk V.V., Zahorii H.V. [4]; Zupanets I.A., Piminov O.F., Zaichenko H.V. [5]; Lytvynenko T.M., Soloviova V.P. [6] and others. In the works studied the questions of GPP implementation in Ukraine as part of a complex of good practice, the current state of the practical application of certain elements of GPP, in particular, the implementation of protocols as pharmacist, the need for students to master the basics of GPP in the educational process of high school and so on.

At the same time, there is no scientific work, which would be studied approaches to GPP implementation in practice of pharmacies in Ukraine in the form of a process model that determines the relevance social and practical value of work.

Purpose of the study – development of a process model of GPP implementation in the activity of pharmacies in Ukraine and reasoning of its components.

Material and methods. The materials of the study were of the FIP/WHO guidelines for GPP, the normative acts of Ukraine, scientific publications on the development and implementation of GPP in Ukraine and abroad. Methods of comparative analytical, logical, systematic analysis and generalization of information material were used in the study.

Research results. The logical continuation of the strategy of implementation in Ukraine of the system of good practices at all stages – from production to application of medicines was the question of implementation of GPP requirements into Ukrainian legislation. Adequate project order of the Ministry of Health (MOH) of Ukraine "On approval of the Guideline "Medicines. Good Pharmacy Practice" was submitted for public discussion and published on the official website of the MOH of Ukraine in January 2013 [7]. A few months later, in accordance with the order of the MOH of Ukraine on May 30, 2013, № 455, the FIP/WHO guidelines for GPP was selected as the basic information source for the development of national GPP standards. The Department of Quality Control of Medical Services as a division of the MOH of Ukraine and the State Enterprise "State Expert Center of the MOH of Ukraine" was entrusted to provide methodological support for this guideline [1]. However, the question under consideration has not been further developed.

In the 21st millennium, the mission of pharmacy practice is to promote public health and provide effective pharmaceutical assistance to patients by optimizing the use of drugs on evidence-based medicine. In the 21st millennium, the mission of pharmacy practice is to promote public health and provide effective pharmaceutical care to patients by optimizing the use of drugs on evidence-based medicine. Satisfying these needs of society is possible through the implementation of a number of pharmaceutical staff roles the FIP/WHO guidelines for GPP, including:

- prepare, obtain, store, secure, distribute, administer, dispense and dispose of medical products;
- provide effective medication therapy management;
- maintain and improve professional performance;
- contribute to improve effectiveness of the health-care system and public health.

However, if we consider GPP as a whole, the components that will ensure the proper functioning of pharmacies are the following: Guidance of Good Pharmacy Practice, National Standards of GPP and standard operating procedures (SOPs). These components in general form the process model of GPP implementation in practical pharmacy, which we developed on the example of Ukraine and presented in the figure 1. Consider each component and its place in the structure of GPP.

Proposed Guidance of Good Pharmacy Practice (then – Guidance of GPP), which developed on conditions of cooperation of public and professional scientific and educational organizations in Ukraine, focused on content and functional-role approach to the development of national standards of pharmacy practice [8]. This document includes eight separate guidelines of the processes, which inherent pharmacy in the pharmaceutical activity for retail sales of medicines and medical devices to the population as well as extemporal manufacturing dosage forms. To the processes of quality

management system of a typical pharmacy should include the processes of basic activities (product purchasing, entering quality control, realization, storage, actions in case of recall of poor quality products), providing processes (human resources, good condition of infrastructure, workflow), management processes (planning, conducting internal audits, analysis of the quality management system by leadership, etc.). These process guidelines should have the status of national standards.

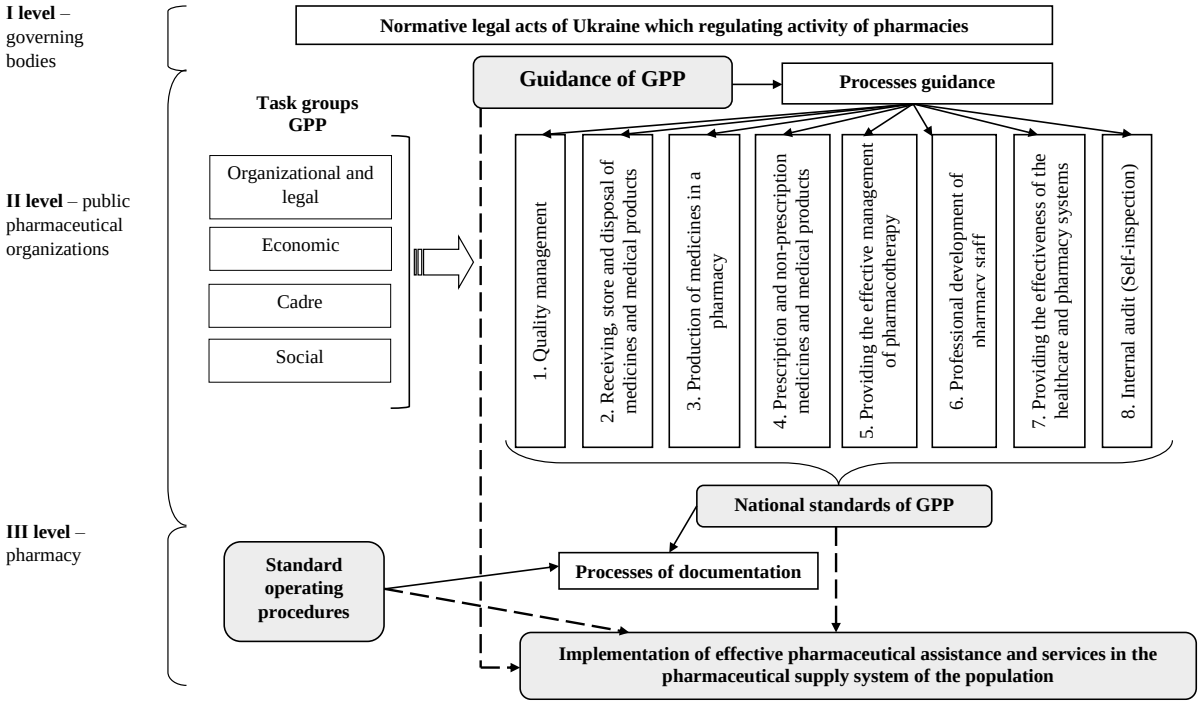


Fig. 1. The recommended process models of Good Pharmacy Practice in Ukraine

Guidance of GPP aimed at forming effective quality management system to provide pharmacies population quality, effective and safe medicines and pharmaceutical products range that have the right to buy and sell pharmacies and their structural units in accordance with applicable law [1]. The proposed Guidance of GPP may form the basis for the adoption of the GPP Guidelines at the national level [8].

The Guidance of GPP includes the introduction, terms and definitions, notations and abbreviations and 8 process guidelines, each with regulatory references to current Ukrainian legislation, and also contains requirements for basic processes that correspond to the functional and role-based approach to pharmacy professionals, documentation that ensures the processes of registration and control in the quality management system, bibliography.

Also, the Guidance of GPP establish the procedure for developing a standard SOP for effective use in practice, taking into account the specificities of each particular pharmacy. This document contains the general information, structure and content of the SOP, the procedure for the development and storage of the SOP, the procedure for making changes to the SOP, requirements for the design of the SOP, a list of sources of information, a letter-acquaintance with the content of the SOP. To improve the work of pharmacies proposed SOP typical structure of the semantic content and the list of standard SOPs for functionally-role approach [8].

As noted above, the GPP rules, in addition to retail sales of medicines and medical devices, declare a significant extension of the duties of pharmacy professionals and strengthen their responsibility in providing pharmaceutical care and services, reliable and objective information about the use of medicines, provide the concept of responsible self-medication, strengthening public health, disease prevention, etc. In addition, attention is accent to the continuous professional development of pharmacy specialists as a strategy to improve their current and future activities.

Development and implementation in practice of pharmacies of national GPP standards by functional and role-based approach will increase the priority of the social function of the pharmacy and image of the pharmaceutical worker in society, which will increase the efficiency of the system of pharmaceutical providing to the population. For the proper implementation of pharmacy by these roles need to set minimum standards for GPP, in determining the amount which at the national level should take

into account the importance of each of the roles pharmacist for individual patients and society as a whole, the existing resource provision and the corresponding competence of specialists to carry out its functions.

To implement GPP common purpose, namely to ensure the quality of pharmacy services in the pharmaceutical system providing the population, attached to development of national standards expedient to form separate groups of tasks to achieve, and further – to monitor implementation of GPP results at the macroeconomic or microeconomic levels. The FIP/WHO guidelines for GPP declare the establishment of legal, staffing and economic task forces, each of which plays a role in providing pharmaceutical assistance and services are properly maintained [2].

These complex task groups will provide a solution to social problems as one of the main functions of the pharmacy. In recent years, the range of services provided by a pharmacist has expanded in the direction of the pharmacy practice in the new millennium, in particular, the social orientation of activities for concrete patient and society as a whole. In addition to providing manufacturing, trading and information functions, a specialist of a pharmacy must provide effective pharmaceutical services (pharmaceutical care, informing the population about the due management of pharmaceutical waste in accordance with the principles of "green pharmacy", providing free and preferential drugs, participation in government programs such as "Available Medicine", etc.).

The conducted content analysis of the current regulatory documents which regulating pharmaceutical activity in Ukraine, with the aim of establishing the existing ways of realization of the tasks of pharmacy practice defined by us, revealed that most elements of GPP standards are already presented in our legislation, but in the absence of mechanisms for their implementation in practice. For example, regulatory legal acts on organizational and legal tasks put forward requirements for staff, quality control of drugs and pharmacy practices in general. In terms of staff providing it should be noted that the requirements for qualification and level of competence of specialists are formed. However, the unresolved questions of quantitative indicators of human resources for correct implementation of the rules GPP pharmacy, calculating the required number of pharmacies, the distance between them, the valuation of labor experts, etc. [1,9].

In general, we are considered by the national standard for GPP to be an interconnected set of task groups that aim to provide the individual roles and functions of pharmacy professionals. In our opinion, the national standard for GPP should be consolidated to the nationwide scope document that will ensure at the pharmacy level the implementation of the requirements of the National Medicinal Policy, will allow to eliminate the contradictions in regulatory legal acts by different branches of government, as well as to implement the requirements of the world standards in providing pharmaceutical assistance and services.

Based on the requirements of the FIP/WHO guidelines for GPP, other WHO/FIP guidance (for example, "Developing Pharmacy Practice: A Focus on Patient Care", 2006), previously researched approaches to the formation components of standards for GPP in European Union countries, features of domestic pharmacy practice, of the range of services of pharmacy in the system of pharmaceutical supply to the population, we have proposed the draft structure of the national standard for GPP, which meets the generally accepted n regulatory legal document, as well as the requirements for details (name of standard, subject of regulation, date of adoption) and structure (introductory part, sections, annexes) [2,9,10]. Thus, our proposed national standard pharmacy practice includes the following sections:

- ✓ The name of the standard, date of development or revision (gives an idea of the content of the document, determines its relevance);
- ✓ Conditional abbreviations (to make the information provided available);
- ✓ Introduction (essence of the standard and justification of the need for development);
- ✓ Terms and definitions (identification of terms for which definitions are required);
- ✓ Scope (area), application (defining the scope and limits of use);
- ✓ Requirements for pharmaceutical activities (requirements for certain types of pharmaceutical activities and indicators for assessing compliance with the provision of pharmaceutical assistance and services to the approved requirements);
- ✓ Annexes (information required to complete the coverage of material that cannot be placed in the main part of the standard because of the large amount, as well as instructions, methods, descriptions of algorithms, computer programs);
- ✓ Bibliographic resources (information about documents used in the development of this standard, references to additional sources of literature and other resources);
- ✓ Notes (optional secondary information is relevant, if need it) [9].

To assess the effectiveness of implementation requirements in accordance with the type of tasks GPP (organizational, legal, economic, personnel, social) different types of indicators are developed, which form the set (family) of indicators. These indicators are broken down into quantitative (quantitative detailed assessment of production processes) and substantive (qualitative monosemantic assessment – presence or absence, implementation of certain obligations). These indicators are used to assess the effectiveness of the performance of the main tasks of the pharmacy for each area of tasks, which are outlined in the national standard of pharmacy practice. We offer the following types of indicators:

- structural (number and sufficiency of pharmaceutical staff; availability of educational materials in the pharmacy; average number of sold drugs per patient);
- process (availability of staff skills in communication with visitors; ability to carry out pharmaceutical care; level of training of specialists; information content of the pharmacy website);
- intermediate achievements (number of educational activities conducted; number of medicines released under the "Available Medicine" program);
- effective (the presence in patients' knowledge about responsible self-medication, their satisfaction of the level consultations, the number of prescriptions dispensed under the "Available Medicine" program).

In our opinion, the development of GPP information support and practical implementation should begin with the adoption of public pharmaceutical organizations the Guidance of GPP as a document declaring general requirements for the basic processes of pharmacy integrated into separate process guides. In the future, it is advisable for each process or its main components to develop national standards of GPP, which, by through of their structure, will be informative for professionals in carrying out self-assessment of the level of competence, for pharmaceutical business owners and managers – in carrying out internal audits, for public authorities – in carrying out scheduled and unscheduled inspections of business entities.

In order to ensure that pharmacists carry out their day-to-day responsibilities properly, pharmacy management needs to develop a SOPs based on the typical structure of SOP, taking into account the procedure for its development, approval and circulation, as presented in the Guidance of GPP [8]. In fact, each SOP will provide specialist with answers to 3 questions: 1) who? (participates in the realization, carry out its requirements) and what? (what resources are needed for its implementation); 2) where? (in which the unit must comply SOP); 3) when? (in the period of time necessary to keep fit, carry out the requirements of SOPs, and in what sequence).

Conclusions. As follows, based on the materials, the process model of GPP implementation in pharmacy of Ukraine was proposed and the expediency of developing its components, namely the Guidance of GPP, national standards of GPP and SOPs.

REFERENCES

1. Zakonodavstvo Ukrainy. URL: https://zakon.rada.gov.ua.
2. Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations (WHO technical report series; no. 961), 2011: 310–323. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO_TRS_961_eng.pdf
3. Podpruzhnykov Yu. V., Nemchenko A. S., Andriukova L. N., Humeniuk N. Y. Sistema kachestva i nadlezhaschie praktiki v farmatsii [Quality system and good practices in pharmacy]. Kyiv: TOV "SIK HRUP UKRAINA", 2017: 619–651.
4. Ubohov S. H., Trokhymchuk V. V., Zahorii H. V., Fedorova L. O. Doslidzhennia stanu hotovnosti aptechnykh zakladiv Ukrainy do vprovadzhennia intehrovanykh system yakosti. Farmatsevtychnyi zhurnal. 2019; 2: 3–11. doi: 10.32352/0367-3057.2.19.01
5. Zupanets I. A., Piminov O. F., Zaichenko H. V. et al. Nalezhna farmatsevtychna praktyka: implementatsiia protokoliv provizora/farmatsevta u pisliadyplomnu osvitu spetsialistiv farmatsii. Klinichna farmatsiia. 2015; 4: 4–8.
6. Lytvynenko T. M., Soloviova V. P., Puchkan L. O. Nalezhna aptechna praktyka: vse pochynaietsia z yakisnoi pidhotovky farmatsevtychnoho fakhivtsia. Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky. 2013; 2(12): 67–69.
7. Proekt nakazu MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennia Nastanovy "Likarski zasoby. Nalezhna aptechna praktyka". Ezhenedelnyk Apteka. 2013; 874(3): 19–20.
8. Hala L. O., Nemchenko A. S., Pasichnyk M. F. Rekomendovana struktura ta zmist "Kerivnytstva z Nalezhnoi aptechnoi praktyky" v Ukraini: metod. rek. K., 2019: 45.
9. Hala L. O., Panfilova H. L. Naukovo-prykladni pidkhody do rozrobky struktury y zmistu natsionalnoho standartu Nalezhnoi aptechnoi praktyky: metod. rek. K., 2019: 22.
10. Developing pharmacy practice: A focus on patient care. 2006. 87 p. URL: https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf

WORLD SCIENCE

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

№ 10(50)
Vol.1, October 2019

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:

Passed for printing 26.10.2019. Appearance 31.10.2019.
Typeface Times New Roman.
Circulation 300 copies.
RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2019
Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394