



RS Global

ISSN 2413-1032



WORLD SCIENCE

Multidisciplinary Scientific Edition



RS Global

WORLD SCIENCE

№ 10(71)
November 2021

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: +4(822) 602 27 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

EDITORIAL BOARD:

Dmytro Marchenko Ph.D., Associate Professor
Mykolayiv National Agrarian University, Ukraine

Manwendra Kumar Tripathi Ph.D., National
Institute of Technology Raipur Chhattisgarh, India

Masoud Minaei Ph.D. of GIScience, Ferdowsi
University of Mashhad, Iran

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 Javakishvili Tbilisi State
University, Georgia

Alkhalwaldeh 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,
Volograd 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 Mahmatali 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
Akt'yubinsk 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

Chorny 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 Vasilii 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

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

CONTENTS

MEDICINE

<i>Степанова Галина Миколаївна, Шевченко Олександра Теодорівна, Радзівська Ірина Володимирівна</i> АНАЛІЗ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ ІМУНІЗАЦІЇ ВАКЦИНАМИ ПРОТИ SARS-CoV-2.....	4
<i>Татьяна Мерманишвили, Гиорги Патараиа, Нана Чантуридзе</i> СВИНЦОВАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ КАК ПРЕДПОСЫЛКА ОГРАНИЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ МАКСИМАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ	14
<i>Feroyan Eduard</i> INFLUENCE ANTIOMOTOXIC PREPARATIONS ON UNSPECIFIC REACTION OF ADAPTATION OF ORGANISM.....	21
<i>Трутяк Ігор Романович, Обаранець Олег Васильович</i> ДІАГНОСТИЧНА ТАКТИКА ПРИ ЧЕРЕЗВИРОСТКОВИХ ТА НАДВИРОСТКОВИХ ПЕРЕЛОМАХ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ У ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ДІТЯЧОМУ ВІКУ.....	26
<i>Jordi Puigdemívol Grifell, Juan Pérez Estévez, Enrique Herrera Otto, Jordi Marcos, Mindaugas Gudelis</i> EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID IN ATHLETES WITH ARTICULAR LESIONS: A MULTICENTER, PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY	33

ECOLOGY

<i>R. Z. Uridia, N. G. Karkashadze, L. T. Tatiashvili, N. P. Tserodze, I. I. Mikadze, R. P. Tsiskarishvili</i> RESEARCH OF ADSORPTION AFLATOXINS BY TECHNICAL LIGNIN	43
---	----

CHEMISTRY

<i>Natela Khetsuriani, Elza Topuria, Irina Mchedlishvili, Tamar Shatakisvili, Maka Kopaleishvili</i> COMPREHENSIVE METHODOLOGY FOR INVESTIGATION OF MIDDLE FRACTIONS OF PETROLEUM	47
---	----

MEDICINE

**АНАЛІЗ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ ІМУНІЗАЦІЇ
ВАКЦИНАМИ ПРОТИ SARS-CoV-2**

Степанова Галина Миколаївна,

*Кандидат біологічних наук, старший викладач, кафедра фундаментальних дисциплін,
Черкаська медична академія, м. Черкаси, Україна,
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2863-3155>*

Шевченко Олександра Теодорівна,

Кандидат психологічних наук, проректор з науково-методичної роботи, Черкаська медична академія, м. Черкаси, Україна, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0915-3495>

Радзівська Ірина Володимирівна,

Кандидат педагогічних наук, проректор з навчальної роботи, Черкаська медична академія, м. Черкаси, Україна, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5216-1928>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7698

ARTICLE INFO

Received: 04 September 2021

Accepted: 02 November 2021

Published: 30 November 2021

KEYWORDS

COVID-19, vaccination, vaccines, side effects, adverse reactions.

ABSTRACT

Although the WHO-recommended coronavirus vaccines are safe and effective, vaccines provide new information to healthcare professionals about the extent and nature of adverse reactions to these drugs. The aim of the study is supplementing the available data on adverse reactions of vaccines on the example of the experience of vaccination of the teaching staff of the Cherkasy Medical Academy with vaccines COVISHIELD and COMIRNATY. Information for this study was collected retrospectively through a survey of 72 employees of the Cherkasy Medical Academy who were vaccinated with the COVISHIELD vaccine (first dose); 67 workers vaccinated with AstraZeneca (second dose); 54 workers who were vaccinated with COMIRNATY vaccine (first dose); 52 people vaccinated with this vaccine (second dose). The study confirmed that among the local side effects, the most common were pain at the injection site, among the systemic - fever, weakness, fatigue and drowsiness, headache, muscle pain, chills. Most of the side effects were most pronounced in young people, more often in women than in men.

Citation: Stepanova H. M., Shevchenko O. T., Radziivska I. V. (2021) Analysis of Adverse Events After Immunization with Vaccines Against Sars-Cov-2. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7698

Copyright: © 2021 **Stepanova H. M., Shevchenko O. T., Radziivska I. V.** 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.

Вступ. Вакцинування проти SARS-CoV-2 дозволяє, починаючи з 35-го дня після введення першої дози, зменшити кількість інфікувань на 80%, госпіталізацій – на 90% та смертності – на 95%. Про це свідчать дослідження 13,7 мільйонів осіб, щеплених у Італії. Дослідження проводилося Італійським національним інститутом охорони здоров'я та Міністерством охорони здоров'я цієї країни. На думку президента інституту Сільвіо Брусаферро, ці дані підтверджують ефективність вакцинальної кампанії та необхідність швидкого досягнення широкого охоплення нею населення [1]. І хоча, відповідно до дослідження вчених із Оксфордського університету (Велика Британія), в разі інфікування штамом Delta вірусне навантаження приблизно однакове у вакцинованих і невакцинованих пацієнтів, невакциновані все ж піддаються більшому ризику заразитися і отримати ускладнення [2].

Хоча рекомендовані ВООЗ вакцини проти коронавірусу є безпечними і ефективними, під час проведення щеплень фахівці охорони здоров'я отримують нову інформацію про міру та природу побічних реакцій на ці препарати. Знання про ці реакції є дуже важливим, оскільки поява побічних ефектів після вакцинації може викликати у частини пацієнтів «страх голки», тобто довгострокове негативне ставлення до вакцинації та невідповідну поведінку, що зменшує позитивний вплив кампанії з вакцинації на здоров'я населення [3; 4]. Це особливо важливо з огляду на те, що довіра громадськості до вакцин дуже мінлива (формування довіри залежить від розуміння співвідношення користі й можливих ризиків вакцинації, історичного досвіду, релігійної чи політичної приналежності та соціально-економічного статусу людини) [5].

Відповідно до рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та довікля Нідерландів, найпоширенішими побічними ефектами застосування вакцин виробництва компанії Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca і Janssen є біль, а іноді набряк у місці ін'єкції на руці, відчуття втоми, головний біль та лихоманка. Також можливі біль у м'язах, нудота, блювота та біль у суглобах. Ці ефекти починаються приблизно через день після вакцинації і проходять самі собою.

Молоді люди зазвичай відчувають більший дискомфорт від цих побічних ефектів, ніж люди похилого віку. Також є інформація про те, що побічні ефекти частіше виявляються у жінок, ніж у чоловіків. Побічні реакції можуть спричинити певні незручності та призвести до того, що деякі вакциновані люди пропустять роботу впродовж перших 24-48 годин після вакцинації [6; 3; 7; 8;].

Схожу інформацію поширюють американська та британська системи моніторингу дії вакцин [9; 10]. За даними британського дослідження, системні та побічні ефекти частіше спостерігаються в осіб, які вже перехворіли на коронавірусну хворобу 2019 року [11].

Дані клінічних випробувань вакцини AstraZeneca (при застосуванні якої передбачається введення двох доз) свідчать про те, що побічні реакції другого введення м'якші, ніж викликані першим [10]. Оскільки в Україні вакцинація в перші місяці проводилася AstraZeneca виробництва Індії (регіональна назва COVISHIELD), в нашій країні накопичилося найбільше інформації щодо дії й побічних ефектів (особливо при введенні першої дози) саме цієї вакцини.

Відповідно до пояснювальної записки ВООЗ, AstraZeneca являє собою нездатну до реплікації аденовірусну векторну вакцину проти коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19). Вакцина експресує ген шипоподібного білка SARS-CoV-2, який інструктує клітини господаря виробляти білки антигену S, унікального для SARS-CoV-2, викликаючи тим самим імунну відповідь організму, який зберігає цю інформацію в імунологічній пам'яті. Ефективність, продемонстрована при клінічних дослідженнях серед учасників, які отримали повну серію вакцини (2 дози), виходячи з 80-денної медіани спостереження, становить 63,1% незалежно від інтервалу між дозами, але при збільшенні цього інтервалу має тенденцію до підвищення. Після введення вакцини дуже часто ($\geq 1 / 10$) спостерігаються біль, теплота, свербіж або синець у місці ін'єкції, втома, озноб, головний біль, нудота, блювота, біль у м'язах, артралгія. Часто ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$): набряк або почервоніння в місці ін'єкції, жар ($\geq 38^\circ\text{C}$), нечасто ($\geq 1 / 1\ 000$ до $< 1 / 100$): лімфаденопатія, зниження апетиту, запаморочення, болі в ділянці живота, гіпергідроз (посилене потовиділення), свербіж шкіри, висип. Дуже рідко ($< 1/10\ 000$) повідомлялося про неврологічні розлади (поперечний мієліт), але причинно-наслідковий зв'язок з вакциною не встановлено [11, 12].

За даними британського дослідження, після першої дози вакцини AstraZeneca системні побічні ефекти спостерігалися у 33,7% досліджених осіб, а місцеві побічні ефекти – у 58,7% [13, 14]. Спостерігалось декілька випадків анафілаксії, а також утворення незвичних тромбів при низькому рівні тромбоцитів [15]. За даними Державного експертного центру МОЗ України, при застосуванні вакцини AstraZeneca передбачені несприятливі події після імунізації станом на 28 вересня 2021 року спостерігалися в 85,27% щеплених, а непередбачені – у 14,37% щеплених [8].

Вакцина Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – це матрична вакцина на основі РНК (мРНК) від коронавірусної хвороби 2019 року. Вона інструктує клітину виробляти білки антигену S (частина унікального шиповидного білка SARS-CoV-2), щоб викликати імунну відповідь. Ефективність, показана при клінічних дослідженнях в учасників з наявністю або відсутністю ознак попередньої інфекції SARS-CoV-2, які отримали повну серію вакцини (2 дози), склала близько 95%, виходячи з двомісячної медіани спостереження. Після введення цієї вакцини дуже

часто ($\geq 1 / 10$) спостерігаються головний біль, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у місці ін'єкції, втома, озноб, пірексія (частіше після другої дози), набряк в місці ін'єкції. Часто (від $\geq 1 / 100$ до $< 1/10$): нудота, почервоніння в місці ін'єкції. Рідко (від $\geq 1 / 1\ 000$ до $< 1/100$): лімфаденопатія, безсоння, біль у кінцівках, нездужання, свербіж в місці ін'єкції. Дуже рідко (від $\geq 1 / 10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): параліч Белла (гострий периферичний параліч лицьового нерву) [16, 17].

За даними британського дослідження, після першої дози вакцини Pfizer/BioNTech системні побічні ефекти спостерігалися у 13,5% досліджених осіб, після другої дози – у 22,0% досліджених. Місцеві побічні ефекти – у 71,9% осіб після першої дози і у 68,5% – після другої [13]. Проведені у США дослідження також повідомляють, що побічні ефекти після другої дози вакцини можуть бути сильнішими, ніж після першої [18, 19]. За даними Державного експертного центру МОЗ України, при застосуванні вакцини Pfizer/BioNTech передбачені несприятливі події після імунізації станом на 28 вересня 2021 року спостерігалися в 79,54% щеплених, а непередбачені – у 20,46% щеплених [8].

Метою нашого дослідження є доповнення наявних даних щодо поствакцинальних реакцій на прикладі досвіду щеплення співробітників Черкаської медичної академії вакцинами: COVISHIELD, розробленою Оксфордським університетом, компанією AstraZeneca Plc. і виробленою Serum Institute of India Pvt. Ltd, AstraZeneca, розробленою Оксфордським університетом, компанією AstraZeneca Plc. і виробленою SK-Bio [11] і COMIRNATY, розробленою німецькою компанією BioNTech у співпраці з американською Pfizer і китайською Fosun Pharma, яка виробляється розробниками.

Матеріали і методи дослідження. Інформацію для цього дослідження було зібрано ретроспективно за допомогою анкетування: 60 співробітників Черкаської медичної академії, яких було організовано щеплено вакциною COVISHIELD (перша доза) в приміщенні закладу 25 березня 2021 року, а також 12 осіб, яких було щеплено в попередні 10 днів поза межами організованого колективу; щеплення вакциною AstraZeneca (друга доза) 57 викладачів, яких було організовано щеплено в приміщенні закладу 11 червня 2021 року, а також 10 осіб, яких було щеплено в попередні 10 днів за межами організованого колективу; 54 викладача, яких було організовано щеплено 5 червня 2021 року вакциною COMIRNATY; 52 особи, організовано щеплених цією вакциною 25 червня 2021 року.

Учасникам опитування пропонувалося вибрати зі списку можливих побічних ефектів (гіпертермія, озноб, відчуття втоми та сонливості, слабкість, головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, біль у місці ін'єкції, металевий присмак у роті, безсоння, нежить) ті, які спостерігалися в них у день вакцинації та наступної доби. Також було запропоновано назвати інші побічні ефекти, якщо такі виникали.

Крім того, кожен назвав свої стать і вік. Серед щеплених першою дозою COVISHIELD було 18 чоловіків і 54 жінки, осіб молодого віку від 20-39 років – 18 (25%), осіб зрілого віку 40-59 років – 32 (44%), осіб, старших за 60 років – 22 (31%). Серед щеплених другою дозою AstraZeneca – 16 (24%) чоловіків і 51 (76%) жінок, осіб молодого віку – 15 (22%), зрілого віку – 31 (46%), осіб, старших за 60 років – 21 (31%). Серед щеплених першою і другою дозою COMIRNATY – 16 (31%) чоловіків і 35 (69%) жінок, осіб молодого віку – 14 (28%), зрілого віку – 24 (48%), осіб 60+ років – 12 (24%).

Обчислення проводилися у електронних таблицях Microsoft Excel.

Результати дослідження. Звертає на себе увагу, що найпоширенішими побічними ефектами вакцинації обома препаратами серед опитаних нами осіб були: біль у місці ін'єкції, гіпертермія, слабкість, втома і сонливість, головний біль, біль у м'язах, озноб, біль у суглобах (Рис. 1). Крім того, у декількох опитаних спостерігалися після першої і другої дози COVISHIELD/AstraZeneca – відчуття металевих присмаку в роті, безсоння, нудота, запаморочення, після першої дози COVISHIELD – також рясна болюча менструація, першіння у горлі, нежить, а також біль у руці до ліктя, гіпертермія у місці ін'єкції. Після першої дози Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) у одного опитаного спостерігалася безсоння, а після другої дози у декількох – безсоння, металевий присмак у роті та нежить.

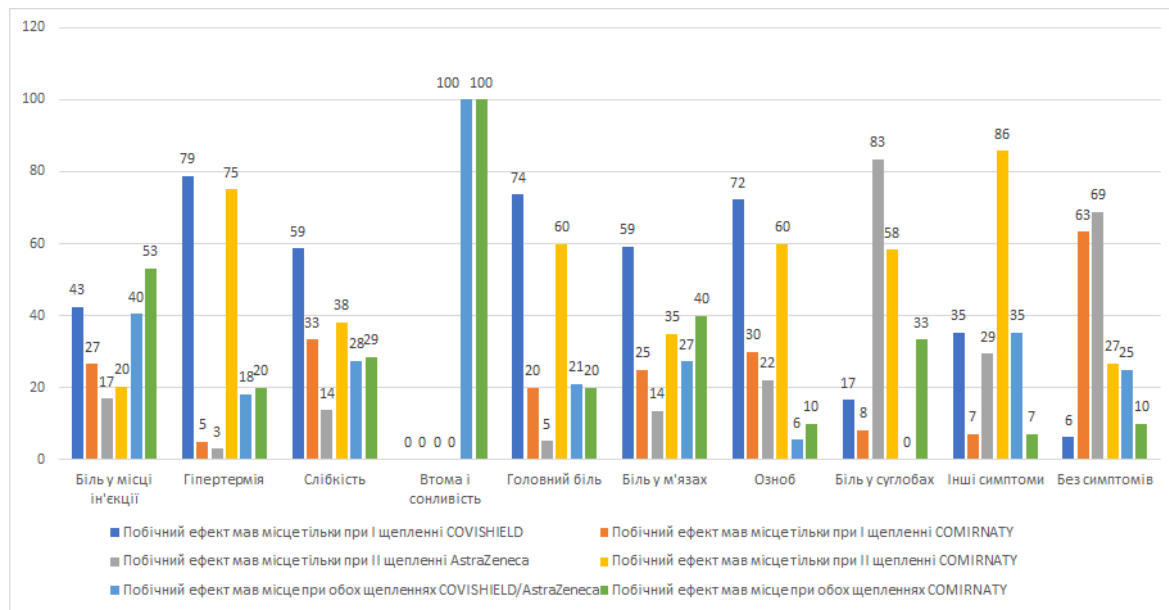


Рис. 1. Поява побічних ефектів при щепленні першою, другою і обома дозами вакцин COVISHIELD/AstraZeneca та Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), у відсотках до кількості тих, хто мав несприятливі реакції.

Характерним моментом є переважна поява побічних ефектів після введення першої дози COVISHIELD/AstraZeneca та другої дози Pfizer/BioNTech (COMIRNATY).

Найпоширенішим побічним ефектом, безумовно, є біль у місці ін'єкції. При першому щепленні вакциною COVISHIELD/AstraZeneca і обох щепленнях вакциною Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) він у третині випадків є єдиним несприятливим проявом, що виникає після проведення щеплення. При щепленні препаратом COVISHIELD/AstraZeneca він спостерігався або тільки після введення першої дози, або (рідше) після введення обох доз, тоді як при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – в більшості випадків після обох доз. При цьому в молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, він з'являвся у 78% випадках після введення першої дози і лише 60% – після другої, тоді як у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – у 71% після першої дози і 79% – після другої. В людей середнього віку біль у місці ін'єкції був яскравіше виражений у тих, хто вакцинувався препаратом Pfizer/BioNTech (COMIRNATY). Якщо у вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca при першому щепленні цей побічний ефект відчувало 50% опитаних людей середнього віку, а при другому – 42%, то у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 73% і 64%. Ще помітніше ця тенденція була у людей похилого віку: при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 64% і 29%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 92% і 77%. У статевому розрізі при щепленні обома препаратами побічний ефект яскравіше виявився у жінок, у випадку вакцинації Pfizer/BioNTech (COMIRNATY). У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca біль у місці ін'єкції з'явився в 39%, при другому щепленні – 44%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 67%, при другому щепленні – 63%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 69%, при другому щепленні – 41%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 83%, при другому щепленні – 77%.

Другим поширеним побічним ефектом є гіпертермія. При першому щепленні вакциною COVISHIELD/AstraZeneca гіпертермія зрідка була єдиним симптомом. Натомість, у більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин гіпертермія поєднується з іншими симптомами респіраторних хвороб: слабкістю, болем у м'язах, втомою і сонливістю, а також із болем у м'язах. При щепленні препаратом COVISHIELD/AstraZeneca вона спостерігалася, як правило, після введення першої дози, а при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після другої дози, і значно рідше, ніж при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, цей побічний ефект з'являвся у 61% випадків після введення першої дози, а після другої – у 20%, тоді як у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – після першої дози не з'являвся взагалі, а у 43% – з'являвся після другої. Із

людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca при першому щепленні цей побічний ефект відчувало 47% осіб, а при другому – лише 13%, а у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 12% і 36%. В людей похилого віку гіпертермія при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca з'являлася при введенні першої дози у 45% а при введенні другої дози – не з'являлася, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 23% і 31%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca гіпертермія фіксувалася в 33%, при другому щепленні – 6%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 6%, при другому щепленні – 19%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 56%, при другому щепленні – 12%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 14%, при другому щепленні – 46%.

Третім поширеним побічним ефектом є слабкість. У більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин слабкість поєднується з іншими симптомами респіраторних хвороб: гіпертермією, болем у м'язах, втомою і сонливістю, а також із болем у м'язах. При щепленні COVISHIELD/AstraZeneca вона спостерігалася, як правило, після введення першої дози, а при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після другої дози. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, слабкість спостерігалася у 50% випадків після введення першої дози і у 27% – після другої; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – в 14% після першої дози і у 21% – після другої. Серед людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca, при першому щепленні слабкість відчувало 34% осіб, при другому – 10%, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 15% і 28%. Серед людей похилого віку слабкість при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca з'являлася при введенні першої дози у 36% а при введенні другої дози – у 24%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 62% і 31%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca слабкість фіксувалася в 33%, при другому щепленні – 13%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 11%, при другому щепленні – 13%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 41%, при другому щепленні – 20%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 33%, при другому щепленні – 34%.

Четвертий поширений побічний ефект – втома і сонливість. У більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин цей ефект поєднується з іншими симптомами респіраторних хвороб: гіпертермією, болем у м'язах, слабкістю, а також із болем у м'язах. Характерно, що в тих людей, у кого цей ефект спостерігався, він мав місце (незалежно від виду вакцини) при щепленні і першою, і другою дозами. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, втома і сонливість спостерігалися у 33% випадків після введення і першої, і другої дози; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – в 14% після обох доз. Схожа картина спостерігалася і в осіб зрілого віку: у вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca 25% при першому і 26% при другому щепленні, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – по 8% після щеплення кожною із доз. Серед людей похилого віку втома і сонливість при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca з'являлися при введенні першої дози у 41% а при введенні другої дози – у 48%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – в обох випадках по 31%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca втома і сонливість фіксувалися в 22%, при другому щепленні – 25%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 11%, при другому щепленні – 13%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 35%, при другому щепленні – 37%, при обох щепленнях Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 17%.

Ще одним поширеним побічним ефектом є головний біль. У більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин головний біль поєднується з іншими симптомами респіраторних хвороб: гіпертермією, болем у м'язах, слабкістю, втомою і сонливістю а також із болем у м'язах. При щепленні COVISHIELD/AstraZeneca він спостерігався, як правило, після введення першої дози, а при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після другої дози. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, головний біль спостерігався у 44% випадків після введення першої дози і у 13% – після другої; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – в 14% після першої дози і у 36% – після другої. Серед людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca, при першому щепленні головний біль відчувало 28% осіб, при другому – лише 3%, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) при першому щепленні цього побічного ефекту не фіксувалося, при другому щепленні він фіксувався у 16%. Серед людей похилого віку головний біль при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca з'являвся при введенні

першої дози у 23% а при введенні другої дози – у 10%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 31% і 23%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca головний біль відзначався в 22%, при другому щепленні – не відзначався зовсім, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 11%, при другому щепленні – 13%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 33%, при другому щепленні – 10%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 11%, при другому щепленні – 29%.

Доволі поширеним побічним ефектом є біль у м'язах. У більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин біль у м'язах поєднується з іншими симптомами респіраторних хвороб: гіпертермією, болем у м'язах, слабкістю, втомою і сонливістю а також із болем у м'язах. При щепленні COVISHIELD/AstraZeneca він спостерігався в більшості випадків після введення першої дози, а при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після другої дози. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, біль у м'язах спостерігався у 50% випадків після введення першої дози і у 27% – після другої; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – в 29% після першої дози і у 43% – після другої. Серед людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca, при першому щепленні біль у м'язах відчувало 22% осіб, при другому – 16%, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 23% і 24%. Серед людей похилого віку біль у м'язах при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca з'являвся при введенні першої дози у 27% а при введенні другої дози – не з'являвся, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 38% і 23%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca біль у м'язах фіксувався в 28%, при другому щепленні – 6%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 17%, при другому щепленні – 13%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 31%, при другому щепленні – 16%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 33%, при другому щепленні – 37%.

Наступним поширеним побічним ефектом є озноб. У більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин озноб поєднується з іншими симптомами респіраторних хвороб: гіпертермією, болем у м'язах, слабкістю, втомою і сонливістю а також із болем у м'язах. При щепленні COVISHIELD/AstraZeneca він спостерігався, як правило, після введення першої дози, а при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після другої дози. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, озноб спостерігався у 39% випадків після введення першої дози і у 13% – після другої; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – після першої дози не спостерігався, а після другої дози – спостерігався у 21%. Серед людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca, при першому щепленні озноб відчувало 16% осіб, при другому – 6%, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) після першої дози озноб не відчував ніхто, а після другої дози – 12%. Серед людей похилого віку озноб при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca з'являвся при введенні першої дози у 23% а при введенні другої дози – у 5%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 31% і 8%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca озноб фіксувався в 22%, при другому щепленні – 13%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – не фіксувався, при другому щепленні – 13%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 24%, при другому щепленні – 6%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 11%, при другому щепленні – 14%.

Також поширеним побічним ефектом є біль у суглобах. У більшості випадків при введенні обох доз обох вакцин біль у м'язах поєднується з гіпертермією, болем у м'язах, слабкістю, втомою і сонливістю а також із болем у м'язах. При щепленні обома препаратами він спостерігався, як правило, після введення другої дози. Це явище яскравіше проявилось у випадку щеплення вакциною COVISHIELD/AstraZeneca. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, біль у суглобах після введення першої дози не спостерігався, а після введення другої дози – спостерігався лише у 7% опитаних; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), – після першої дози також не проявлявся, а після другої дози – проявлявся у 29% осіб. Серед людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca, при першому щепленні біль у суглобах відчувало лише 3% осіб, при другому – 10%, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 8% і 20%. Серед людей похилого віку біль у суглобах при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca при введенні першої дози не з'являвся, а при введенні другої дози – з'являвся у 5%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 23% і 15%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca біль у

суглобах не фіксувався при жодному з щеплень, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – також не фіксувався, при другому щепленні – в 6%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca – 2%, при другому щепленні – 10%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – 14%, при другому щепленні – 29%.

Розберемо також випадки, коли в опитаних не виявлявся жодний із побічних ефектів. При щепленні COVISHIELD/AstraZeneca це явище спостерігалось, як правило, після введення другої дози, а при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після першої дози. У молодих людей, щеплених COVISHIELD/AstraZeneca, побічні ефекти після введення першої дози з'являлися завжди, зате після другої дози не з'являлися у 40% опитаних; у молодих людей, щеплених Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), побічних ефектів не було в 21% опитаних після першої і в такої ж кількості опитаних – після другої дози. Серед людей зрілого віку, вакцинованих COVISHIELD/AstraZeneca, при першому щепленні побічних ефектів не було в 16% осіб, при другому – в 48%, у вакцинованих Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 23% і 20%. Серед людей похилого віку відсутність побічних ефектів при щепленні COVISHIELD/AstraZeneca спостерігалась при введенні першої дози у 18% а при введенні другої дози – у 43%, при щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – відповідно 8% і також 8%. У чоловіків при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca жодних побічних ефектів не фіксувалося в 33%, при другому щепленні – в 50%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – в 22%, при другому щепленні – в 44%. У жінок при першому щепленні COVISHIELD/AstraZeneca побічних ефектів не було в 6%, при другому щепленні – в 43%, при першому щепленні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – в 67%, при другому щепленні – 11%.

Після першої дози COVISHIELD/AstraZeneca у одної з опитаних (1%) спостерігалось одночасно 8 різних побічних ефектів (гіпертермія, біль у м'язах, озноб, біль у місці ін'єкції, втома і сонливість, слабкість, головний біль, нудота), у 6% опитаних – по 7 побічних ефектів, у 13% – по 6, у 8% – по 5, у 10% – по 4, також у 10% – по 3, у 11% – по 2, у 29% – по одному. Жодних побічних ефектів не спостерігалось у 13%.

Після другої дози COVISHIELD/AstraZeneca у одної особи (1%) спостерігалось 9 різних побічних ефектів (при щепленні першою дозою в цієї особи було 4 побічних ефекта): гіпертермія, біль у м'язах, озноб, біль у місці ін'єкції, втома і сонливість, слабкість, головний біль, біль у суглобах, нежить. Також у 1 (1%) опитаного спостерігалось 8 побічних ефектів (при щепленні першою дозою – 7), ще у одного (1%) – 7 (при щепленні першою дозою – 4). У 3% опитаних спостерігалось по 6 побічних ефектів, у 4% – по 5, у 6% – по 4, ще у 6% – по 3, у 13% – по 2, у 16% – по 1, у 46% побічних ефектів не спостерігалось.

Загалом після другої дози вакцини COVISHIELD/AstraZeneca порівняно з першою дозою кількість побічних ефектів зменшилася у 57% опитаних, не змінилася у 16%, збільшилася у 21%.

Після першої дози вакцини Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) в одної особи (2%) спостерігалось 8 побічних ефектів (гіпертермія, біль у м'язах, озноб, біль у місці ін'єкції, втома і сонливість, слабкість, головний біль, біль у суглобах). Крім того, у 2% опитаних спостерігалось 7 побічних ефектів, у 6% – 6, у 4% – 5, у 7% – 4, у 11% – 3, у 20% – 2, у 30% – 1, у 19% опитаних побічних ефектів не спостерігалось.

Після другої дози вакцини Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) у 4% осіб спостерігалось 8 побічних ефектів, у 6% – 7, у 7% – 6, у 6% – 5, у 17% – 3, у 13% – 2, у 30% – 1 побічний ефект, 19% опитаних побічних ефектів не було.

Середня кількість побічних ефектів при першому щепленні вакциною COVISHIELD/AstraZeneca становила $2,9 \pm 0,3$, при першому щепленні вакциною Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – $2,1 \pm 0,3$; при другому щепленні вакциною COVISHIELD/AstraZeneca – $1,6 \pm 0,3$, при другому щепленні вакциною Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – $2,5 \pm 0,3$ (Рис. 2).

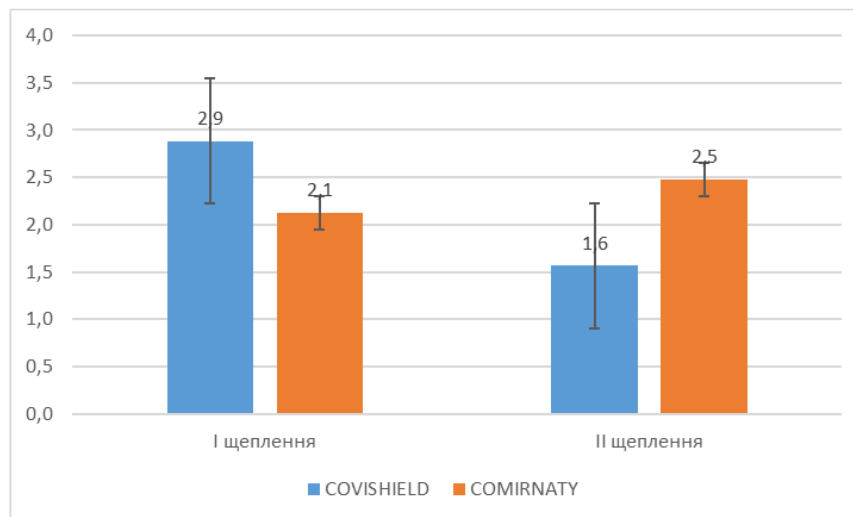


Рис. 2. Середня кількість побічних ефектів при першому ($p < 0,001$) та другому ($p < 0,05$) щепленні COVISHIELD/AstraZeneca та Pfizer/BioNTech (COMIRNATY).

При порівнянні кількості побічних ефектів у кожного конкретного пацієнта після I та II щеплення встановлено, що у тих, хто вакцинувався COVISHIELD/AstraZeneca, кількість таких ефектів збільшилася у 40% опитаних, зменшилася у 42%, залишилася без змін у 18% осіб. У тих, хто вакцинувався Pfizer/BioNTech (COMIRNATY), кількість побічних ефектів збільшилася у 59%, зменшилася у 21%, залишилася без змін у 20% опитаних.

Обговорення результатів. Результати, отримані в нашому дослідженні, в цілому відповідають літературним даним. Підтверджено, що найпоширенішими побічними ефектами вакцинування препаратами COVISHIELD/AstraZeneca та Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) є біль у місці ін'єкції, підвищення температури тіла, слабкість, відчуття втоми та сонливість, головний біль, біль у м'язах, озноб [11, 12, 16, 17]. В окремих випадках після щеплення першою дозою COVISHIELD/AstraZeneca спостерігалися легке запаморочення, першіння в горлі, нудота, біль у руці до ліктя, рясна болюча менструація, діарея. У жінки віком 52 роки температура трималася 4 дні. Після введення другої дози цього препарату спостерігалися окремі випадки легкого запаморочення і алергічних висипань. Після щеплення першою дозою Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) зрідка спостерігалися кашель, гіпотонія, а після щеплення другою дозою – оніміння руки, блювання, алергічні висипання, кашель. У 48-річної жінки спостерігалася запалення пахвового лімфовузла.

Порівняння виникнення побічних ефектів при щепленні зазначеними двома вакцинами свідчить, що COVISHIELD/AstraZeneca помітно частіше викликали втому і сонливість.

При цьому, якщо місцевий ефект – біль у місці ін'єкції – у багатьох випадках міг залишатися єдиним проявом побічної дії вакцини, то системні побічні ефекти, якщо вони виникали, найчастіше з'являлися як комплекс грипоподібних симптомів [10].

Звертає на себе увагу, що при вакцинуванні препаратом COVISHIELD/AstraZeneca побічні ефекти з'являлися переважно після введення першої дози, тоді як при вакцинуванні Pfizer/BioNTech (COMIRNATY) – після другої дози [13, 14 18, 19]. При цьому при першому щепленні поява у однієї особи значної кількості побічних ефектів (5 – 7) більш характерна для вакцинування препаратом COVISHIELD/AstraZeneca, тоді як при введенні другої дози – для Pfizer/BioNTech (COMIRNATY).

Побічні ефекти яскравіше проявлялися серед осіб молодшої вікової групи, що можна інтерпретувати як результат того, що молоді люди мають сильнішу імунну систему, завдяки якій виробляються цитокіни, що створюють запальний ефект на тканини організму [20]. Серед вікових груп на другому місці після молоді за поширеністю побічних ефектів – люди похилого віку, організм яких, вочевидь, порівняно з людьми зрілого віку, більш хворобливо реагує на введення медичних препаратів.

Побічні ефекти вакцинування частіше фіксувалися у жінок, ніж у чоловіків, що пов'язують із присутністю в жіночому організмі гормону естрогену, який сприяє виробленню сильнішого імунітету, а отже появі побічних ефектів [7].

Висновки. У нашому дослідженні серед місцевих побічних ефектів найпоширенішим був біль у місці ін'єкції (він часто може не поєднуватися з іншими ефектами), серед системних – підвищення температури, слабкість, втома і сонливість, головний біль, біль у м'язах, озноб. При цьому згадані системні побічні ефекти часто поєднувалися між собою. Найбільш яскраво більшість побічних ефектів виявлялися в молодих людей, що пов'язано із сильнішою імунною системою, частіше у жінок, ніж у чоловіків.

Побічні ефекти частіше виявлялися при щепленні першою дозою COVISHIELD/AstraZeneca і другою дозою Pfizer/BioNTech (COMIRNATY).

Усі ці обставини необхідно враховувати при проведенні кампанії з вакцинації. Рекомендується принаймні короткочасне медичне спостереження за особами, які отримують першу дозу вакцини COVISHIELD/AstraZeneca і другу дозу Pfizer/BioNTech (COMIRNATY).

Перспективи подальших досліджень. Слід продовжити вивчення побічних ефектів вакцин, які застосовуються для щеплення від коронавірусної хвороби 2019 року.

REFERENCES

1. "Italian study shows COVID-19 infections, deaths plummeting after jabs" (May 2021), *Reuters*. Retrieved from <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/italian-study-shows-covid-19-infections-deaths-plummeting-after-jabs-2021-05-15/>
2. Grover, N. (Aug 2021), "Jabbed adults infected with Delta 'can match virus levels of unvaccinated'", *The Guardian*. Retrieved from <https://www.theguardian.com/world/2021/aug/19/jabbed-adults-infected-with-delta-can-match-virus-levels-of-unvaccinated>
3. Rimmel, A. (19 Febr 2021), "COVID vaccines and safety: what the research says", *Nature*. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00290-x>
4. Hervé, C. L. (24 Sept 2019), "The how's and what's of vaccine reactogenicity", *Nature Partner Journals Vaccines*. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31583123/>
5. Larson, H. C. (2011), "Addressing the vaccine confidence gap", *Lancet*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/51211078_Addresssing_the_Vaccine_Confidence_Gap
6. "COVID-19 vaccination: Side-effects" (12 Apr 2021), *National Institute for Public Health and the Environment*. Retrieved from <https://www.rivm.nl/en/covid-19-vaccination/vaccines/side-effects>
7. Moyer, M. W. (14 Apr 2021), "Women Report Worse Side Effects After a Covid Vaccine", *New York Times*. Retrieved from: <https://www.nytimes.com/2021/03/08/health/vaccine-side-effects-women-men.html>
8. "Derzhavnyy ekspertnyy tsentr MOZ Ukrainy oprylyudnyuye novyy shchotyzhnevyy zvit pro rezultaty sposterezheniya za bezpekoyu zastosuvannya vaktsyn proty Covid-19" [The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine publishes a new weekly report on the results of monitoring the safety of vaccines against Covid-19] (2021), *Derzhavnyy ekspertnyy tsentr MOZ Ukrainy*. Retrieved from: <https://www.dec.gov.ua/materials/derzhavnyj-ekspertnyj-czentr-moz-ukrainy-oprylyudnyuye-novyj-shhotyzhnevyy-zvit-pro-rezultaty-sposterezheniya-za-bezpekoyu-zastosuvannya-vakczyn-proty-covid-19-65/?role=patient>
9. Shimabukuro, T. (27 Jan 2021), "COVID-19 vaccine safety update". *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf>
10. "Coronavirus vaccine – weekly summary of Yellow Card reporting" (13 May 2021), *Gov.uk*. Retrieved from: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
11. "ChAdOx1-S (rekombinantnaya) vaktsina ot COVID-19. Razrabotana Oksfordskim universitetomi proizvoditelyami AstraZeneca: Poyasnitelnaya zapiska po vaktsine ot COVID-19" [ChAdOx1-S (recombinant) COVID-19 vaccine. Developed by the University of Oxford and AstraZeneca Manufacturers: Explanatory Note on the COVID-19 Vaccine.] (7 Febr 2021), *World Health Organization*. Retrieved from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/act-accelerator/covax/21102_russian_astrozeneca_vaccine-explainer13b2736d-2427-4c9e-bd3c-0e8d8e1511dc.pdf?sfvrsn=ec951194_5
12. "Vse pro vaktsynatsiyu vid COVID-19 v Ukraini" [All about vaccination against COVID-19 in Ukraine] (2021). Retrieved from: <https://vaccination.covid19.gov.ua/#features-of-vaccines>
13. Menni, C., Klaser, K., May, A., Polidori, L., Capdevila, J., Louca, P. et al. (27 Apr 2021), "Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study". *The Lancet: Infectious Diseases*. Retrieved from: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00224-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00224-3/fulltext)

14. "Summary of Product Characteristics for Vaxzevria" (9 Sept 2021), *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*. Retrieved from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca#clinical-particulars>
15. Jeong, M. "Oxford-AstraZeneca vaccine: What to know about side effects" (12 Apr 2021), *Medical News Today*. Retrieved from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/oxford-astrazeneca-vaccine-what-to-know-about-side-effects>
16. "COMIRNATY, mRNA-vaktsina ot COVID-19. Proizvoditel Pfizer Europe MA EEIG: Poyasnitelnaya zapiska – vaktsina ot COVID-19" [COMIRNATY, mRNA vaccine for COVID-19. Manufacturer Pfizer Europe MA EEIG: Explanatory Note - COVID-19 vaccine] (18 Jan 2021), *World Health Organization*. Retrieved from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/covid-19/21053_russian_vaccine-explainer_comirnaty.pdf?sfvrsn=b003116d_8
17. Polack, F.P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., et al. (31 Dec 2020), "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine", *The New England Journal of Medicine*. Retrieved from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>
18. "Possible Side Effects After Getting a COVID-19 Vaccine" (2021), *CDC: Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19*. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html>
19. Chapin-Bardales, J., Gee, J., Myers, T. "Reactogenicity Following Receipt of mRNA-Based COVID-19 Vaccines" (5 Apr 2021), *JAMA Network*. Retrieved from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778441>
20. El-Shitany, N. A., Harakeh, S., Badr-Eldin, S. M., Bagher, A. M., Eid, B. G., Almkadi, H. S., et al. (19 Apr 2021), "Minor to Moderate Side Effects of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine Among Saudi Residents: A Retrospective Cross-Sectional Study", *International Journal of General Medicine*. Retrieved from: <https://www.dovepress.com/minor-to-moderate-side-effects-of-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-amo-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>

СВИНЦОВАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ КАК ПРЕДПОСЫЛКА ОГРАНИЧЕНИЯ РЕАЛИЗАЦИИ МАКСИМАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Татьяна Мерманишвили, ассоциированный профессор, Грузинский Университет Физической Медицины и Спорта, Грузия

Гиорги Патараиа, ассоциированный профессор, Тбилисский Государственный Университет, Грузия

Нана Чантуридзе, докторант, Тбилисский Государственный Университет, Грузия

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7699

ARTICLE INFO

Received: 07 September 2021

Accepted: 04 November 2021

Published: 30 November 2021

KEYWORDS

Lead, exposure, experiment, lung, heart, blood, activity.

ABSTRACT

As a result of man's technological activities, numerous quantities of lead and its compounds are spread into the environment annually. The long-term effects of low doses of lead on the lungs, heart muscle and the transport function of erythrocytes were investigated. The study results indicate that long-term intake of small doses of lead, even in the absence of visible clinical manifestations, causes distinct structural changes and therefore, functional changes in the heart muscle, respiratory system, reduces the transport function of erythrocytes, and also possibly limiting the oxygen transport in myocytes and its deposition in tissues and diffusion into cells. There is no doubt that these changes will limit the ability to maximize the realization of physical activity.

Citation: Mermanishvili Tatiana, Pataraia Giorgi, Chanturidze Nana. (2021) Lead Exposure as a Premise for Limiting the Ability to Maximize the Realization of Physical Activity. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7699

Copyright: © 2021 Mermanishvili Tatiana, Pataraia Giorgi, Chanturidze Nana. 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 результате техногенной деятельности человека в окружающей среде рассеивается огромное количество свинца и его соединений [10; 9; 6], общая масса которого превышает 600 тысяч тонн [1]. Значительная часть металла рассеивается в окружающей среде до обработки - при его перемещении, обогащении и сортировке, а также в результате таких высокотемпературных технологий, как металлургия, производство цемента, использование топлива и т.д.

Наряду с природными источниками, в Грузии опасность загрязнения создает Казретский рудный комбинат. В процессе обогащения полиметаллической руды происходит загрязнение реки Машавера, содержание свинца в которой, в зависимости от интенсивности производства, превышает допустимый уровень от нескольких тысяч до десятков тысяч раз. От реки Машавера проведен оросительный канал, которым орошается большая часть сельскохозяйственных угодий муниципалитетов Болниси и Марнеули – 7440 гектаров. Как известно, Тбилиси снабжается сельскохозяйственными продуктами, в основном, именно из этих муниципалитетов. Кроме того, на протяжении десятков лет в регионе Кахети применялись противорадные ракеты, обильно рассеивавшие в окружающей среде соединения свинца. Большую проблему составляет массовое использование содержащего тетраэтилсвинец дешевого бензина.

Организм поглощает ионы свинца при дыхании, в виде взвешенных в воздухе аэрозолей, и при пользовании загрязненной питьевой водой и продуктами питания [11;6]. Свинец собирается в депо-органах (костный мозг, костная ткань, паренхиматозные органы), сохраняется там в течение длительного времени, иногда на протяжении всей жизни [7; 5] и представляет собой постоянный источник интоксикации [3].

В связи с актуальностью вышеизложенного, мы поставили перед собой задачу исследовать длительное воздействие на организм малых доз свинца (что, предположительно, соответствует условиям проживания в зонах повышенного загрязнения свинцом). При этом учитывался тот факт, что «1 день жизни крысы равен 52 дням жизни человека [2]» и, соответственно, 2 месяца жизни крысы соответствует 8,5 годам жизни человека. Мы морфологически исследовали транспортную функцию эритроцитов, а также функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, и, соответственно, возможность реализации максимальной физической активности.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач в качестве объекта исследования были выбраны беспородные белые лабораторные взрослые крысы, массой 160-180 грамм (36 штук). В ходе эксперимента лабораторные животные нагружались свинцом в течение двух месяцев. Мы давали им растворенный в питьевой воде уксуснокислый свинец из расчета в сутки 0,3 миллиграмма чистого свинца на килограмм веса. Контрольные животные (8 штук) находились на обычном рационе еды и питья. В течение эксперимента мы строго соблюдали «Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Nonhuman Animals in Research» – American Psychological Association [8]. Из взятой из вены хвоста крови брали мазок для микроскопического исследования и определяли показатель гемоглобина. Для исследования особенностей порфиринового обмена каждые десять дней во взятой из вены хвоста крови оценивали уровень флюоресцентного свечения порфиринов. Для гистологического исследования материал (сердечная мышца, легкие) фиксировался в 12%-ном формалине. Изготовленные срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Для выявления ультраструктурных изменений в эритроцитах, миокарде и легких использовался электронно-микроскопический метод. Ультратонкие срезы брались ультратомом LKBIII и Reichert Ultracut-E. Для ультраструктурного анализа использовались электронные микроскопы ЭМВ-100А, Tesla BS-500 и JEM 100SX.

Результаты исследования. Исследование материала, полученного в результате моделирования экспозиции свинца, показало, что через месяц после начала эксперимента в крови развился целый ряд изменений. У всех исследованных животных появились эритроциты с базофильной зернистостью, количество которых в единичных случаях достигало 40-45 в поле зрения. Также было различие в содержании ретикулоцитов в крови животных контрольной и экспериментальной групп. Скорость оседания эритроцитов у экспериментальных животных достигала 25 мм. час. Значительно снизился показатель гемоглобина. Исследованием эффекта флюоресцентного свечения порфиринов установлено, что, по сравнению с нормой, значительно активизировался синтез порфирина. Структура эритроцитов у экспериментальных животных отличается полиморфизмом. Привлекает внимание выраженный анизоцитоз, на фоне дискоцитов много эллипсоцитов, дрепаноцитов, мишеневидных эритроцитов и «теней» эритроцитов. Уменьшено количество обладающих высокой оптической плотностью гемоглобинсодержащих гранул, в связи с чем наблюдается низкая плотность некоторых эритроцитов (Рис. 1).

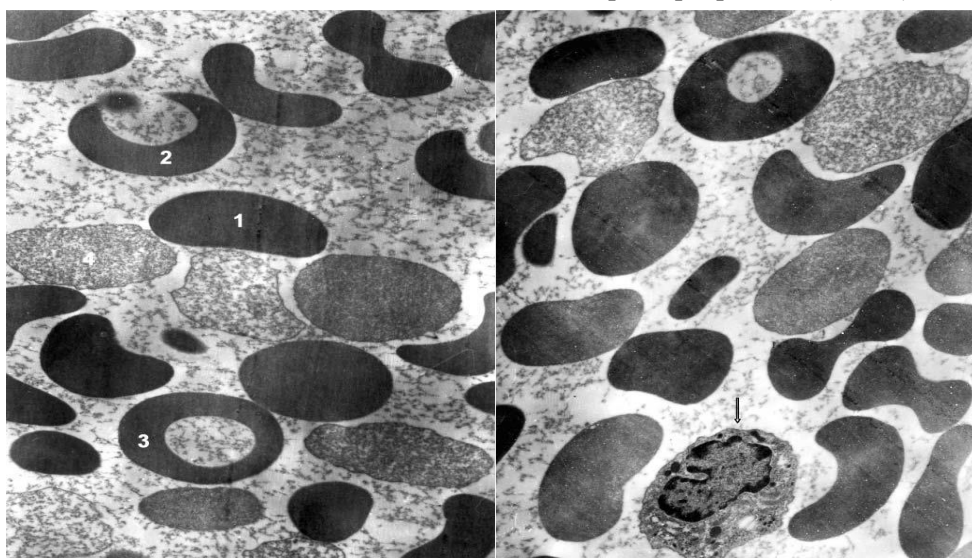


Рис. 1. Левая электронограмма – полиморфизм эритроцитов – эллипсоциты (1), дрепаноциты (2), мишеневидные эритроциты (3) и «тени» эритроцитов. X 4000. Правая электронограмма – эритроциты и макрофаги разной электронно-оптической плотности. X 4000.

Гистологическое исследование сердечной мышцы экспериментальных животных в сосудах микроциркулярного русла, в основном, в капиллярах выявило агрегацию эритроцитов. Стенки артериол умеренно утолщены. В некоторых участках просветы относительно крупных артериол расширены и переполнены кровью. Поперечная исчерченность мышечных волокон сердца часто выражена слабо. Часть их разобщена. Электронно-микроскопическое исследование сердечной мышцы показало, что, как в норме, так и в условиях эксперимента просвет капилляра содержит одну или две эндотелиальные клетки. Вышеуказанные клетки отличаются друг от друга электронно-оптической плотностью матрикса. В условиях эксперимента больше «светлых» клеток и клеток с промежуточной плотностью, чем «темных» клеток. Просвет капилляров сердечной мышцы неоднороден, встречаются участки с адгезией эритроцитов на плазмолемме эндотелиоцитов (Рис. 2). Со стороны просвета цитоплазма образует широкие, длинные выросты, которые занимают большую часть просвета и связываются со склеенными эритроцитами. Эндотелиальный покров отечный, со стороны просвета располагаются мелкие пиноцитозные пузырьки. Усиление пиноцитоза сопровождается появлением крупных везикул вдоль просвета и в базальной части цитоплазмы. Цитоплазма заполнена содержимым низкой электронно-оптической плотности, в котором определяются отдельные рибосомы. В цитоплазме «светлых» клеток снижено количество органелл (Рис. 2). Митохондрии претерпевают дистрофические изменения, что проявляется их отеком, дезорганизацией крист и появлением в матриксе полостей. Ядра эндотелиоцитов отечные и содержат мелкозернистый матрикс. Вблизи ядерной мембраны имеет место конденсация хроматина в виде крупных гранул. На обзорной электронограмме на фоне внутриклеточного отека и отека межклеточного пространства выявляются миоциты как с дезорганизацией, так и без нее. В зоне, прилежащей к сарколемме дезорганизованных кардиомиоцитов, митохондрии деформированы, их матрикс просветлен, кристы уменьшены в размере, в большей части органелл отмечается фрагментация (Рис. 2), кое-где среди остатков крист расположены плотные осмиофильные гранулы. Встречаются также митохондрии с учащенной сетью крист. Кое-где обнаруживаются вторичные лизосомы с электронноплотным матриксом, в котором иногда видны пузырьки (Рис. 3). Зачастую лизосомы сливаются с липопротеидными включениями в саркоплазме кардиомиоцитов. В субсарколемной зоне отмечается наличие свободных рибосом и небольшого количества мелкозернистых полисом. Структура миофибрилл сохранена, но кое-где отмечается их частичный распад с образованием гомогенных участков низкой электронно-оптической плотности, в которых обнаруживаются обломки дисков и остатки распавшихся мембранных структур. В околоядерной зоне кое-где обнаруживаются светлые участки, лишенные включений и органелл (Рис. 3). Иногда в вышеуказанной зоне в виде мелких зерен выявляется гликоген. В ядре хроматин представлен в виде крупных гранул, расположенных поблизости от ядерной мембраны.

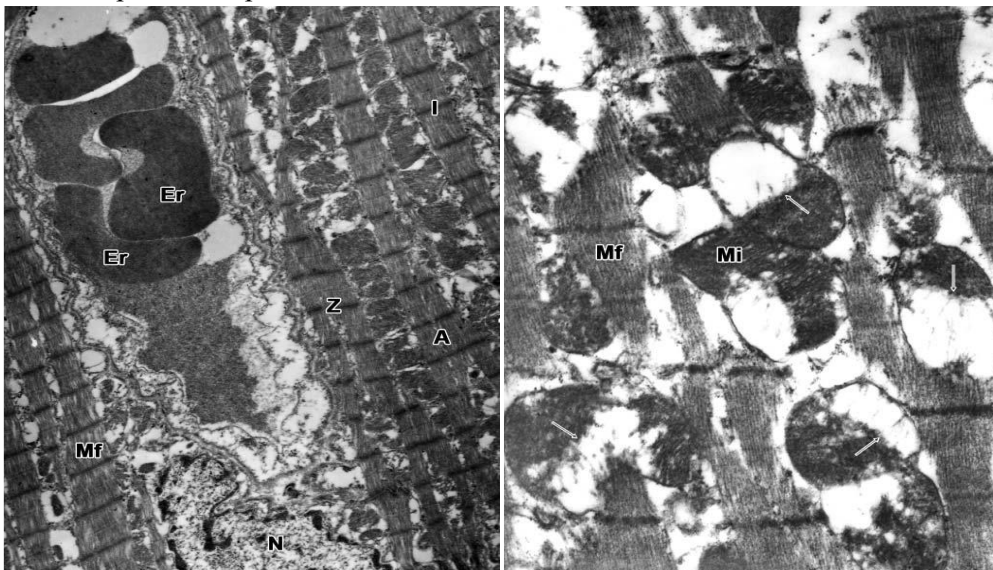


Рис. 2. Левая электронограмма – в цитоплазме эндотелиоцитов преобладает содержимое низкой электронно-оптической плотности и снижено количество органелл. X 3000. Правая электронограмма – деструктивные митохондрии кардиомиоцитов, в большинстве которых кристы деформированы. X 14000.

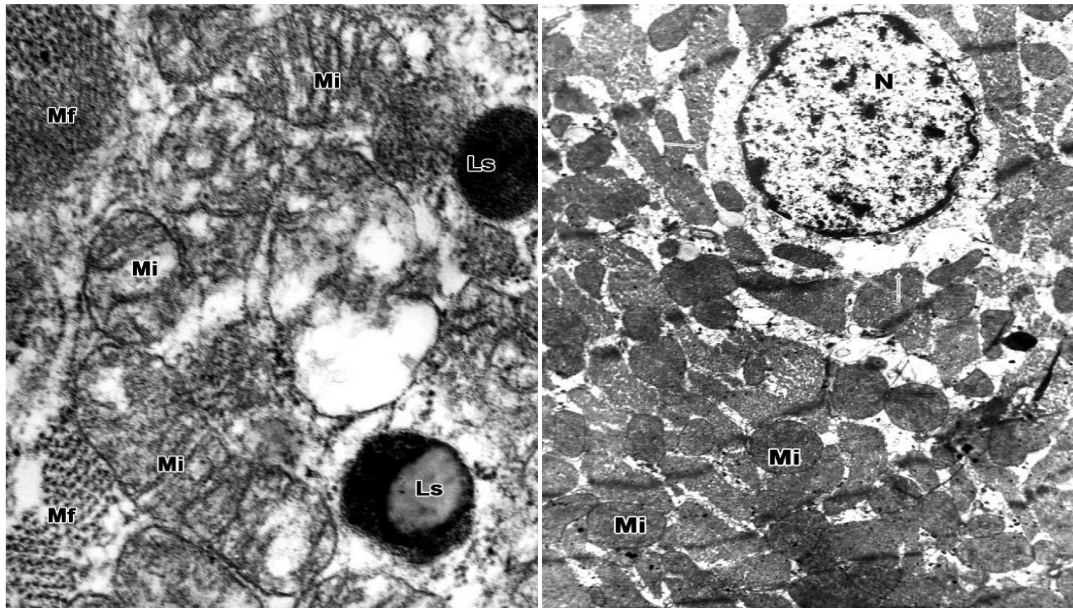


Рис. 3. Левая электронограмма – в кардиомиоцитах отмечаются вторичные лизосомы с электронно-плотным матриксом. X 30000. Правая электронограмма – светлый участок в околоядерной зоне, лишенный включений и органелл. X 4000.

Гистологическое исследование материала, взятого из легких экспериментальных животных, перибронхиально и в межальвеолярных перегородках выявило умеренно выраженную клеточную реакцию. В некоторых бронхиолах обнаружена пролиферация эпителиальных клеток. В большей части случаев просвет альвеол расширен и в нем обнаруживаются спущенные эпителиальные клетки, количество которых колеблется от единичных до нескольких десятков клеток. В просвете некоторых альвеол встречаются скопления эритроцитов. Часто обращает на себя внимание разрыв межальвеолярных перегородок, в результате чего их просветы объединены. В строме обнаруживаются единичные скопления эритроцитов. Неоднородна картина изменений сосудистого русла. Большая часть сосудов, преимущественно вены, расширены. Просвет некоторых из них пустой, в остальных содержится кровь в разном количестве. В капиллярах происходит агрегация эритроцитов. Электронно-микроскопическое исследование воздушно-кровяного барьера выявило, что нагрузка ионами свинца в количестве 0,3 мг/кг вызывает изменения в ультраструктурной организации капиллярной стенки. Цитоплазма большей части эндотелиальных клеток светлая. В их просвете много эритроцитов и других форменных элементов. Обращает на себя внимание неоднородность капиллярного просвета. В большинстве эндотелиоцитов субмембранно обнаруживаются крупные пиноцитозные пузырьки, некоторые из которых сливаются и создают единую структуру (Рис. 4). На фоне вакуолизации клеток, количество органелл в их цитоплазме снижено, в частности, отмечается резкое снижение количества митохондрий, цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. В цитоплазме органеллы распределены как в околоядерной зоне, так и в маргинальной части клеток. Матрикс митохондрий плотный и зернистый. Количество крист в них значительно уменьшено. В цитоплазме эндотелиоцитов встречаются единичные жировые включения и первичные рибосомы. В ядрах обнаруживается конденсация ядер хроматина и уплотнение нуклеоплазмы, имеются крупные ядрышки с фибриллярным компонентом. Ядерная оболочка образует инвагинации, в результате чего возрастает контактная площадь с эргастоплазмой. Базальная мембрана капилляров отечная, неоднородной плотности и ширины. В местах ее прилегания к структурам альвеолярного эпителия, контур слоев неявно выражен и отличается осмиофильностью. В субэндотелиальном пространстве накоплено прозрачное вещество, плотность которого морфологически аналогична плотности находящейся в альвеолах субстанции. На обзорной электронограмме межальвеолярные перегородки отечные и огрубевшие (Рис. 4). Их основное вещество просветлено, кое-где гомогенное. В некоторых участках эндотелиоциты спущены и обнажена базальная мембрана капилляров. Альвеолоциты первого типа отечные. На фоне отека цитоплазмы обнаруживаются единичные мелкие везикулы,

заполненные содержимым низкой электронно-оптической плотности. Со стороны альвеолярного просвета цитоплазма образует складчатые структуры (Рис. 4). Кое-где в этих же участках электронно-оптическая плотность цитолеммы снижена. Низкая электронно-оптическая плотность отмечается также в матриксе отечных митохондрий. Значительно снижено количество расширенных цистерн эндоплазматической сети. Альвеолоциты второго типа в результате отека увеличены в объеме. В цитоплазме обнаруживаются участки неоднородной плотности. Сферическая форма ядер утрачена, в основном, вдоль кариолеммы отмечается конденсация хроматина. В цитоплазме увеличено количество вакуолей и пузырьков. Вблизи аппарата Гольджи зачастую располагаются поливезикулярные тельца, которые представляют собой ограниченную единой мембраной группу мелких везикул. В цитоплазме также увеличено количество жировых включений (Рис. 5), лизосом и обладающих матриксом различной плотности цитосом. Матрикс отечных лизосом гомогенный, кристы укорочены, кое-где полностью разрушены. Мембранные структуры осмиофильных телец огрубевшие. Эти образования рассеяны по всей цитоплазме, но большая их часть располагается в апикальной зоне клетки. Пластинчатые комплексы расширены и содержат вакуолеподобные включения (Рис. 5). Изменения альвеолярного эпителия сопровождаются увеличением как размеров, так и количества альвеолярных макрофагов. В заполненных низкой электронно-оптической плотности содержимым просветах альвеол содержится от одного до трех макрофагов. Осмиофильность цитоплазмы макрофагов, по сравнению с альвеолярным эпителием, увеличена. В зернистую эндоплазматическую сеть цитоплазмы этих клеток включены хорошо дифференцированные рибосомы. В различных участках цитоплазмы располагаются нуклеопротеидные комплексы в виде свободных рибосом и полисом. В цитоплазме, в сравнении с другими органеллами, количественно значительно преобладают полиморфный лизосомный аппарат. В виде как отдельных телец, так и слившихся структур, они рассеяны по всей цитоплазме.

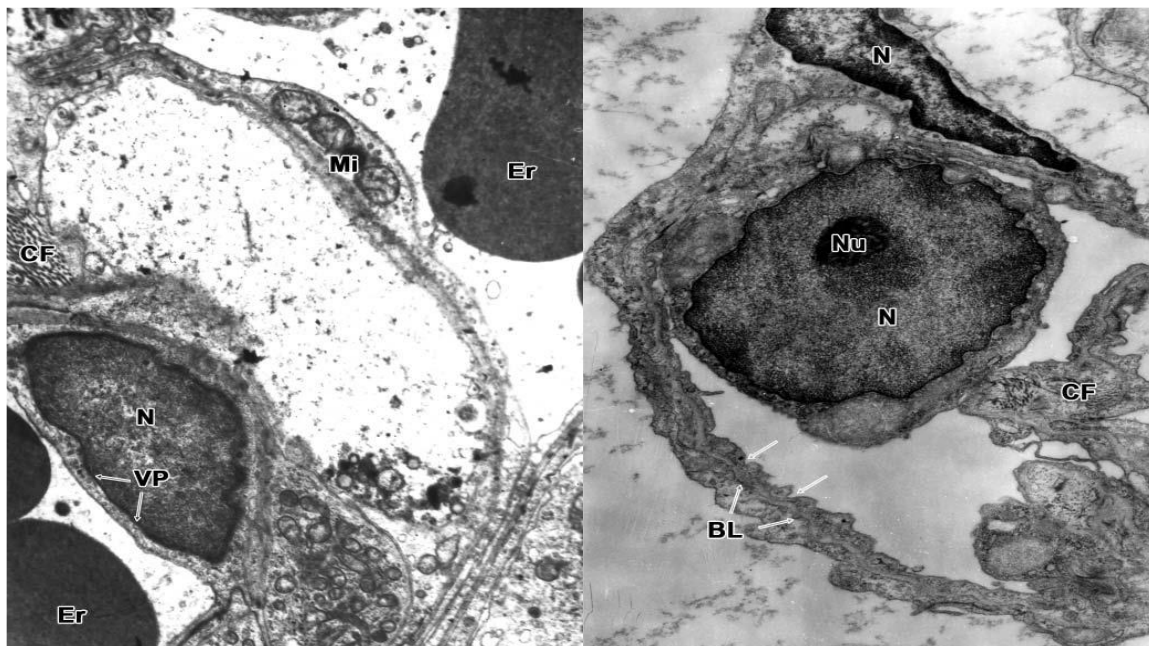


Рис. 4. Правая электронограмма – множество эритроцитов в просвете легочного капилляра. Субмембранно в эндотелиоцитах отмечается множество пиноцитозных пузырьков. X 6000. Правая электронограмма – межальвеолярная перегородка отечная, со стороны просвета цитоплазма клетки образует морщинистоподобную структуру. X 8000.

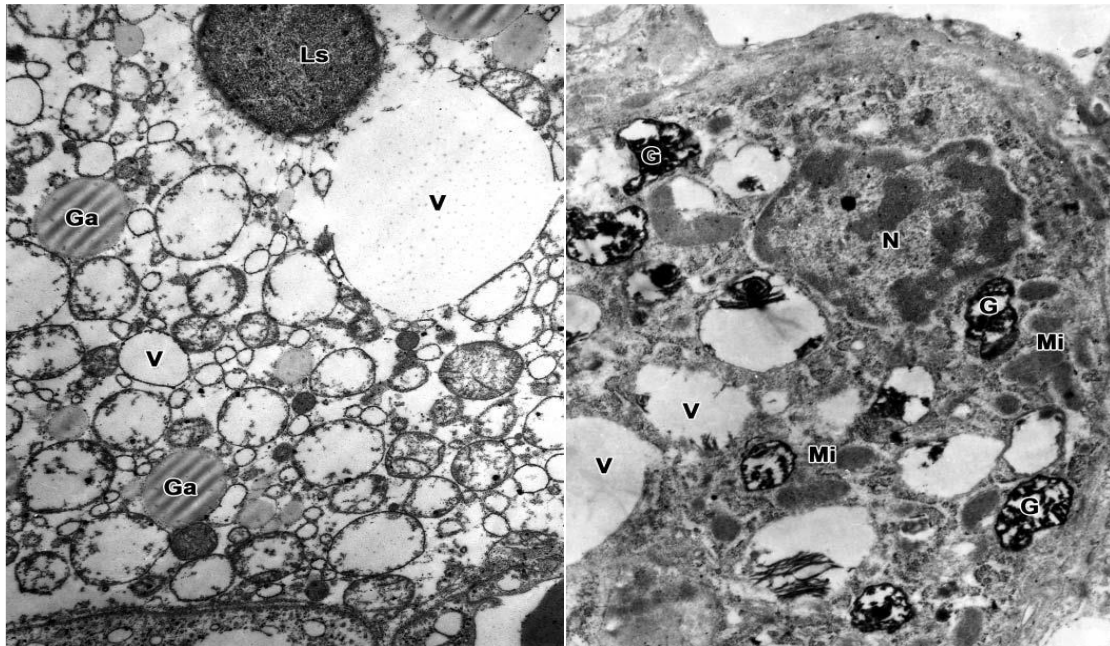


Рис. 5. Левая электронограмма – в альвеолоцитах II типа множество вакуолей, пузырьков и жировых включений. X 8000. Правая электронограмма – в альвеолоцитах II типа митохондрии нечетко-затемненные. Пластинчатые комплексы расширены и в них отмечаются вакуолеподобные образования. X 6000.

Обсуждение результатов. Изменения в периферической крови выявляются в раннем периоде свинцового воздействия, но, несмотря на это, количество гемоглобина долго остается в пределах нормы. Гематологические изменения при воздействии свинца характеризуются определенной закономерностью: они начинаются ретикулоцитозом, одновременно с этим появляются эритроциты с базофильной зернистостью и затем, позднее, постепенно снижается количество гемоглобина. Обращает на себя внимание, что вышеуказанные процессы сопровождаются также гемолизом. Таким образом, анализ результатов собственных исследований, а также результатов многочисленных, изысканных нами научных исследований других авторов, позволяет предположить, что свинцовая экспозиция способствует формированию в организме фона анемии.

73% содержащегося в организме железа входит в состав гемоглобина, 16% содержится в ферритине, 3% - в миоглобине, 2% - в составе железо-порфириновых ферментов и 0,1% - в плазме крови. Подобно гемоглобину, миоглобин содержит железо-порфириновую группу – гем, с помощью которого обратимо присоединяет кислород. Общеизвестно, что миоглобин играет важную роль в переносе кислорода, депонировании его в тканях и диффузии в клетки. При свинцовой экспозиции, скорее всего, имеет место нарушение также синтеза миоглобина. Утрата или снижение функции миоглобина тяжелым грузом ляжет на миоциты и, соответственно, на и так ограниченно протекающие энергетические процессы в клетке.

Ультраструктурные изменения в сердечной мышце, в основном, проявляются изменениями энергетического аппарата кардиомиоцитов. Митохондриальная реакция явно указывает на внутриклеточную гипоксию и, соответственно, на ограничение метаболизма. Развивающиеся в митохондриях изменения носят мозаикообразный характер, что, по морфологической оценке, указывает на разносторонний характер нарушений этих органелл. Стабильность морфофункциональной организации митохондрий является единственным условием выработки энергии. Структурные изменения этих органелл вызывают изменения протекающих в них окислительно-восстановительных реакций, что, соответственно, отражается на течении энергетических процессов в кардиомиоцитах.

Структурные изменения элементов многокомпонентного воздушно-кровяного барьера легких (альвеоларно-капиллярная мембрана) являются самой главной причиной гипоксии организма. В этих условиях нарушается газовый обмен между альвеолами и кровью. Огрубление коллагена и эластина является причиной огрубления интерстициума и увеличения толщины

воздушно-кровяного барьера. Полнокровные капилляры претерпевают дилатацию. В интерстициальном пространстве между эндотелиальными клетками отмечается отечная жидкость, которая проникает также в просвет альвеол. Базальная мембрана, в связи с пропитыванием жидкостью, становится утолщенной и огрубевшей. В результате нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны снижается продукция сурфактанта. Формируются ателектазы. Происходит ограничение кровообращения и, соответственно, ухудшается трофика альвеол.

Выводы. Исходя из вышесказанного, длительное поступление в организм из окружающей среды даже малых доз ионов свинца приводит к снижению транспортной функции эритроцитов и, предположительно, ограничению переноса кислорода в кардиомиоцитах, депонирования его в тканях и диффузии в клетки, вызывает структурные и, соответственно, функциональные изменения в сердечно – сосудистой системе и воздушно-кровяном барьере дыхательной системы. В результате этого, даже при отсутствии клинических проявлений, происходит ограничение возможности реализации максимальной физической активности.

Вероятное решение этой проблемы состоит в использовании таких природных лечебно-профилактических средств, которые выводят из организма как ранее накопленные, так и перманентно поступающие ионы свинца и нормализуют вызванные свинцовой экспозицией нарушения обмена веществ [4].

REFERENCES

1. Voroncov, A.I., Haritonova, N.Z. (1977). “*Ohrana prirody*” [Protection of Nature] M. izdatel'stvo Vysshaja shkola [M. Publishing house Higher School]. [in Russian].
2. Gelashvili, O.A. (2008). “Variant periodizacii biologicheski shodnyh stadij ontogeneza cheloveka i krysy” [Variant of Periodization of Biologically Similar Stages of Human and Rat Ontogenesis] *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Sci.-Med. J.] N4(22). 125-126. [in Russian].
3. Kaznacheev, V.P. (1983). “*Ocherki teorii i praktiki ekologii cheloveka*” [Essays on the theory and practice of human ecology]–M. izdatel'stvo Nauka [M. Publishing house Science]. [in Russian].
4. Pataraiia, G. (2010). “*t'qviis (Pb) uarqopiti zemokmedeba janmrtelobaze da misi tavidan atsilebis gzebi*” [The harmful effects of lead (Pb) on health and ways to prevent it] Tbilisi universit'et'is gamomtsemloba [Tbilisi, TSU Publishing House]. [in Georgian].
5. Adachi, J.D., Arlen, D., Webber, C.E., Chettle, D.R., Beaumont, L.F., Gordon, C.L. (1998). “Is There any Association between the Presence of Bone Disease and Cumulative Exposure to Lead?” *Calcif. Tissue. Int.*, 63 (5). 429-32. [in English].
6. Ahamed, M., Siddiqui, M.K. (2007). “Environmental Lead Toxicity and Nutritional Factors” *clin. Nutr.* 26(4). 400-8. [in English].
7. Chia, S.E., Chia, H.P., Ong, C.N., Jeyaratnam, J. (1996). “Cumulative Concentrations of Blood Lead and Postural Stability” *Occup. Environ. Med.* 53 (4). 264-8. [in English].
8. “Guidelines for Ethical Conduct in the Care and Use of Nonhuman Animals in Research” American Psychological Association. *J. Exp. Anal. Behav.*, 45(2): 127-132. [in English].
9. Roche, L.M., Ramarpsad, R., Gerwel, B., Pearson, M., Stanbury, M., O'Leary, K. (1998). “Evolution of a State Occupational Lead Exposure Registry: 1986-1996” *J. Occup. Environ. Med.*, 40 (12). - 1127-33. [in English].
10. Solberg, W., Steinnes, E. (1983). “Heavy Metal Contamination of Terrestrial Ecosystems from Long Distance Atmospheric Transport” *J. Heavy Metals in the Environment. Int. Conf. Heidelberg. v. 1.* 170-173. [in English].
11. Srianjata, S. (1998). “Lead – the Toxic Metal to Stay with Human” *J. Toxicol. Sci.* 23 Suppl. 2.- 237-40. [in English].

INFLUENCE ANTIOMOTOXIC PREPARATIONS ON UNSPECIFIC REACTION OF ADAPTATION OF ORGANISM

Feroyan Eduard, Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Georgian State Teaching University of Physical Education and Sport, Tbilisi, Georgia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4177-7206>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7700

ARTICLE INFO

Received: 13 September 2021
Accepted: 08 November 2021
Published: 30 November 2021

KEYWORDS

antihomotoxic preparation,
unspecific adaptation reactions,
control, correction.

ABSTRACT

Effectiveness of Heel firm antihomotoxic preparation on unspecific adaptation reactions of organism was studied in this work. The main work was being done on the base of Georgian LLS of Physical Culture and on the base of Center of Treatment, Tbilisi. 57 patients 19-58 of age were taken for the investigation. They were divided into two groups. Group A (30 person) was prescribed antihomotoxic preparations dosage according to general rules of usage of Heel firm preparation. Control and correction of the dosage of Heel firm preparation was making of group B (27 persons) once a week. By its phone parameters of white blood group A and B didn't have truthfully differences ($p > 0,05$). The possibility to model the resistance of organism with putting an antihomotoxic preparation was established with using of parameters of white blood. The new approach to individual dosage of antihomotoxic preparation was worked out in treatment of such diseases as gastritis, colitis, cystitis, adnexitis, thrombophlebitis, bronchial asthma, arthritis.

Citation: Feroyan Eduard. (2021) Influence Antiomotoxic Preparations on Unspecific Reaction of Adaptation of Organism. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7700

Copyright: © 2021 **Feroyan Eduard**. 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. Selie's theory of stress has wide dissemination in different spheres of medicine and biology [10,7,11,1,2,3,6]. Development of stress-reaction on different irritants by quantity – is lying in basis of many pathological processes.

That is why the study of this problem permits to penetrate into the mechanisms of diseases more deeply and substantiated theoretically some methods of treatment [7].

Meanwhile the quality criterions of estimation of intensity degree and phase of stress reaction are not reliable.

L. Garkavi and co-authors [7] were making an attempt to estimate such description of adapt reactions depending on intensity and duration of irritant acting. They called the adapt reaction on weak irritant reaction-training reaction mild intensity reaction-activation reaction and on strong or extraordinary irritant-stress reaction.

We were to study effectiveness of antihomotoxic preparations influences on unspecific adapt reaction of organism using criterions worked out by L. Garkavi and co-authors [7].

The aim of investigation was to establish the possibility of modulating the resistance of organism by putting in antihomotoxic preparations and to determinate an individual dosage of antihomotoxic preparations.

Material and methods. The main work was being done on the base of Georgian LLS of Physical Culture and on the base of Center of Treatment, Tbilisi. 57 patients 19-58 of age were taken for the investigation (tab.1). They were divided into two groups. Group A (30 person) was prescribed antihomotoxic preparations dosage according to general rules of usage of Heel firm preparation. Control and correction of the dosage of Heel firm preparation was making of group B (27 persons) once a week [9]. By its phone parameters of white blood group A and B didn't have truthfully differences ($p > 0,05$).

Blood was taking in the morning on an empty stomach on the day when treatment began (or on the day before) – initiate background, and then once week [2]. The count of the leucocyte's formula was being made by the known method. Other formal elements of white blood and common amount of leucocytes were only additional features indicating valuable reaction degree, its intensity and its relation to generally accepted limits.

Table 1. Disseminated patients

Diagnosis	Amount of patient		Group A	Group B	Age (years)
	men	women			
Gastritis	10	1	6	5	19-45
Colitis	5	-	3	2	24-50
Adnexitis	-	3	2	1	29-42
bronchial asthma	6	2	4	4	28-35
Cystitis	2	3	3	2	31-58
Arthrosis	16	2	10	8	50-58
Thrombophlebitis	2	5	2	5	42-56
All	41	16	30	27	

Reaction index (R) was used to characterize adapt zones of reaction. It's equal to correlation between the number of lymphocytes and filamented neutrophils and have the most quantity in zone of reaction at a heightened activation-from 0,70 to 0,96 and then in descendent order-zone of reaction of calm activation – from 0,51 to 0,69, training reaction zone – from 0,31 to 0,50 and stress reaction zone from 0,30 and lower [7].

Results and their discussion. Analysis of not specific adapt reaction showed that they are proceeding by stages and are characterized by certain complex of changes in composition of white blood, the level of organism unspecific of resistance, inflammatory processes and metabolism depends on these changes.

We have exposed the main, background zones of adapt reaction in patients by analyses of white blood (dr.1).

Stress reaction zone. As we know from Selie's works, the stress is characterized by leucocytosis, eosinopenia, neutrophilosis [7,5,11]. The conducted investigation allowed to fix medium quality parameters of stress in patients (40 person) number of lymphocytes $17,3\pm 3,92\%$, filamented neutrophilus $80,5\pm 5,68\%$, stab neutrophilus $8,2\pm 1,11\%$, eosinophilus $0,3\pm 0,53\%$, monocytus $8,8\pm 1,61\%$, leucocytes $(12,0\pm 1,89)\cdot 10^9$, reaction index is equal to (R) $0,22\pm 0,55$.

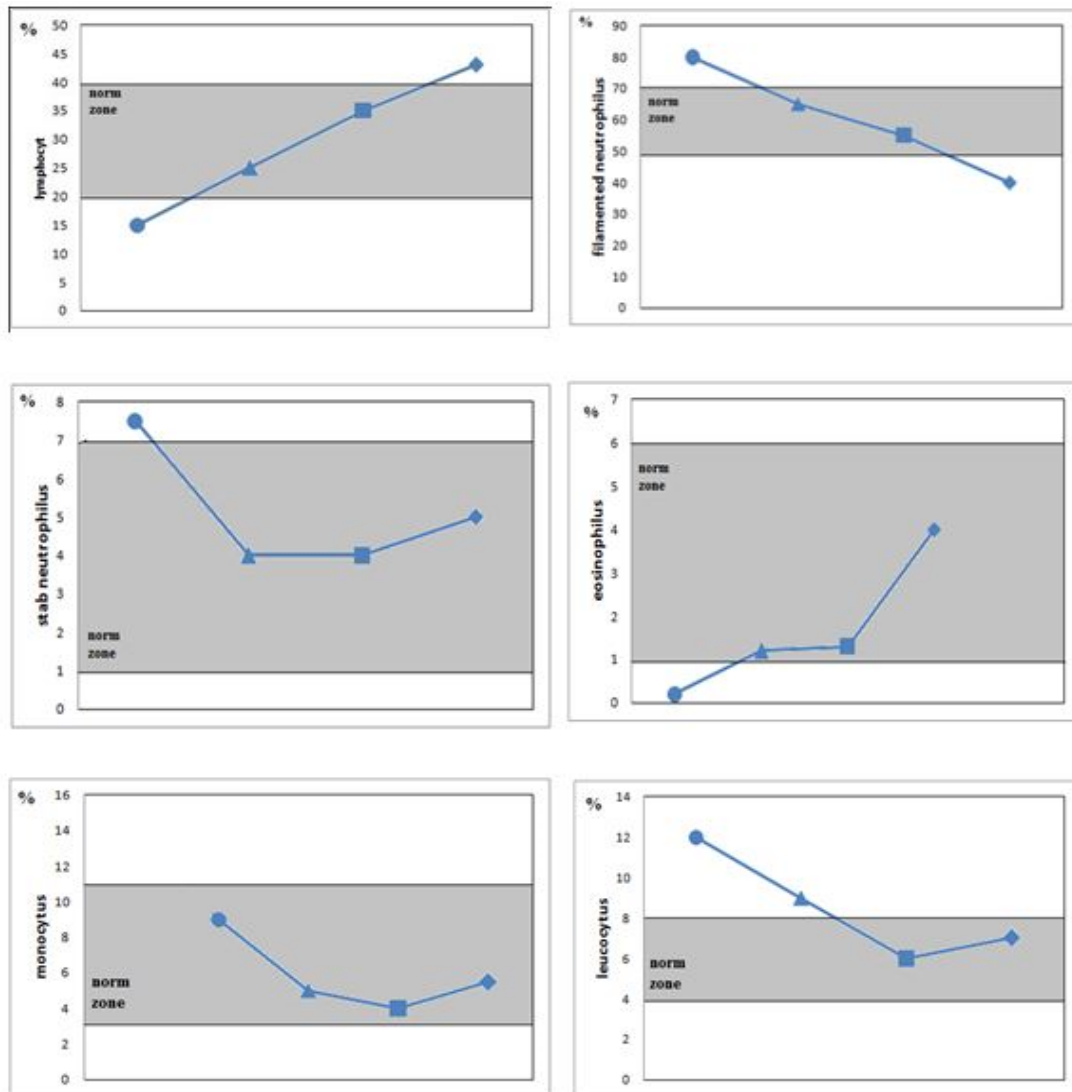
Training reaction zone (9 person). The number of lymphocytes within the lowest norm zone $23,8\pm 2,99\%$, filamented neutrophilus $65,3\pm 2,62\%$, stab neutrophilus $4,6\pm 0,37\%$, eosinophilus $1,3\pm 0,5\%$, monocytus $4,8\pm 0,83\%$, leucocytes $(9,6\pm 0,73)\cdot 10^9$, reaction index is equal to (R) $0,36\pm 0,05$.

Activation reaction zone, divided into calm activation reaction zone (5 person) the lymphocytes number – within the half of norm zone $32,4\pm 1,34\%$ filamented neutrophilus within the lowest half norm zone $55,0\pm 1,22\%$, stab neutrophilus $4,6\pm 0,55\%$, eosinophilus $1,6\pm 0,55\%$, monocytus $4,6\pm 0,55\%$, leucocytes $(6,4\pm 0,89)\cdot 10^9$, reaction index is equal to (R) $0,59\pm 0,03$ and heightened activation reaction zone (3 person) number of lymphocytes $40,3\pm 0,58\%$, filamented neutrophilus $46,0\pm 1,73\%$, stab neutrophilus $5,0\pm 0,82\%$, eosinophilus $4,3\pm 0,58\%$ and monocytus $5,7\pm 1,16\%$, leucocytes $(7,7\pm 0,58)\cdot 10^9$ reaction index (R) is equal to $0,88\pm 0,04$.

Deviation from the marked parameters of white blood for training reaction zone and activation reaction zone – leucocytosis (more than $8,0\cdot 10^9$), leucopenia (less than $4,0\cdot 10^9$) monocytosis (more than 7%), monopenia (less than 4%), basophilia (more than 1%), eosinopenia (less than 1%) or eosinophilia (more than 6%) – points to tenacity of this reaction, to breaking up of conformation in functioning under the systems of organism.

The analysis of the received results showed that to achieve therapeutic effect it's necessary, to act, and to support strongly either training reaction zone (slow heightening resistance of organism to different diseases), or activation reaction zone (quick heightening of resistance of organism).

The strongest reaction of "health" is a heightened activation zone, which causes high unspecific resistance of organism.



Draw 1. Parameters of white blood until putting “Heel” firm preparation.

- - stress
- - calm activation
- ▲ - training
- ◆ - heightened activation

The comparison of the results of groups A and B (dr.2) in the end of cure by antiohomotoxic preparations of Heels firm has showed the next: the number of patients of group A was in stress reaction zone feel from 21 to 10 patients. The number of patients in training reaction zone increased from 5 to 10 patients and in calm activation zone-from 2 to 8 patients, and in heightened activation reaction zone the number of patients stayed the same (2 patients).

The number of patients which in stress reaction zone wash observed in group B after finishing of treatment (dr.2). The number of patients in training reaction zone increased from 4 to 10 persons and in calm activation reaction zone from 3 to 13 persons and in heightened activation zone from 1 to 4 persons.

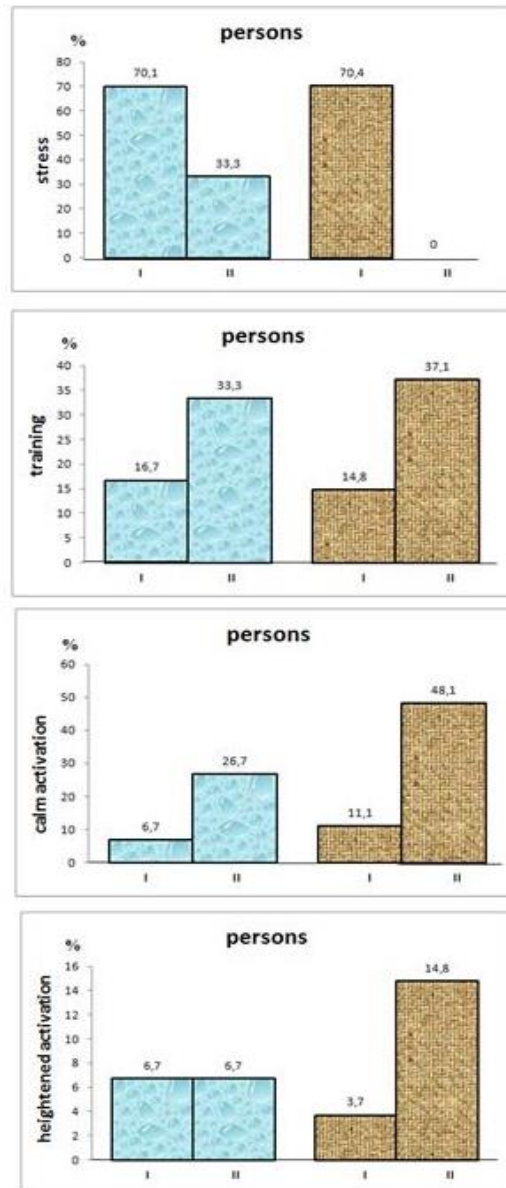
This single-minded usage of individual doses antiohomotoxic preparations in group B gives a quick and more effective cure in above mentioned diseases.

The result of blood analysis of patients in group A and B which were in the end of cure in training and activation zone: the complete disappearing of complains and health improving was observed.

Patient of group A (10 person) after cure by antiohomotoxic preparations have not showed health improving and leucocytes formula also pointed to absence of normalization. There were found out diseases with structure changes (cirrhosis hepatic, heavy chronic gastritis, ulcer in exacerbation phase, new growths of different organs and tissues).

Antiohomotoxic treatment with the help of transferring patients to training reaction zone was done in acute gastritis, colitis adnexitis, bronchitis, cystitis.

Calm and at the same time quick anticoagulation action has been received with the help of transferring patients to the training reaction zone. This is especially effective when it is necessary simultaneously receive antiinflammation effect (for exp. acute thrombophlebitis).



Draw 2. Quantity correlation (in %) in group (A) and (B). Which are on different stages of activated till (I) and after (II) using antiohomotoxic preparation of Heel firm.

The curing with the help of transferring patients to the activation reaction zone was conducted in chronic inactive processes (chronic gastritis, colitis, bronchial asthma, arthritis). Activation reaction zone was also used for complete, finishing of the cure of acute inflammatory processes, for protecting from actions of different damaging factors by absence of expressing leucopenia. Transferring patients to calm activation reaction zone also was used for normalization blood coagulation and transferring to the heightened activation reaction zone was used by in chronic thrombophlebitis.

Thus, to active curing effect it's necessary to get strong support either by training reaction zone or by activation reaction zone. Deviation from the certain zone (to the stress) is a signal for decreasing (or increasing) the dose of antiohomotoxic preparations for transferring unfavorable reactions in the limits of its normative parameters. For this aim we worked out a special coefficient of adaptation reaction. Reaction

coefficient (F) – the number on which we must multiply (or divide) the dose antihomotoxic preparations, to transfer: into the next adaptation reaction zone. It is individual for each patient. For young patient's "F" varies in average from 1,5 to 2,5, for patients weakened and old "F" is equal from 1,2 to 1,5.

How to choose preparation doze?

If blood indices are becoming typical for training zone after the first taking antihomotoxic preparations, than in case it is necessary to support reaction is certain zone the dose is not changed (till the next blood analysis). If it's necessary to cause activation reaction zone the doze is increased after multiplication of the offered coefficient. If the activation zone appears after that, so "F" is selected correctly. There can be two variants, if "F" turns out to be true to the fact:

- a) the training reaction zone remains, then it's necessary to increase the first doze taking more "F";
- b) instead of activation reaction zone the stress reaction zone will develop – "F" must be decreased.

If blood indecisive becoming typical of activation reaction zone after the first taking the preparation, then in cases it's necessary to support activation reaction zone the doze must be left the same. If the training reaction zone must be exposed, it's necessary to decrease the doze, dividing by offered "F". If blood indices remain typical for stress reaction zone after the first taking of preparation, the dose must be decreased till the next blood analysis dividing by the "F" – size. If the patient's organism remains the same in stress-reaction zone after that then the selected "F" is too small. And if training reaction zone is too large then activation reaction zone-the "F" size is selected right.

In calculation "F" it must be taken into account that the main thing is not to get info stress reaction zone.

Conclusions. Thus, complicated changes characterizing each of the adaptation reaction zones, have their reflection in the morphologically composition of the white blood. The usage of parameters of white blood gives chance to make individual antihomotoxic preparations dosage.

The developing adapt reactions are connected with currency and prognosis of the pathologically condition of organism single minded usage of the doze of antihomotoxic preparations by Heel firm gives foundation to quick and effective achievements of "health".

REFERENCES

1. Duryagina, L.H., Demyanenko, S.A., Degtyareva, L.A., Sedyih, V.P. (2017). Vliyaniye psihoemotsionalnoy nagruzki na izmeneniye fiziologicheskoy adaptatsionnoy reaktsii organizma // *Sovremennyye dostizheniya stomatologii: sb. Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyasch. 30-letiyu Kirovsk. gos. med. un-ta.* - S. 33-34 (Rus.).
2. Kost, E.A. (1975). Spravochnik po klinicheskim laboratornyim metodam issledovaniya. *M.: Meditsina*, — 360 s (Rus.).
3. Stogova, N. A. (2017). Otsenka adaptatsionnykh reaktsiy i nespetsificheskoy reaktivnosti organizma u bolnykh tuberkuleznym eksudativnyim plevritom // *TuberkulYoz i bolezni lYogkih.* - T. 95, # 11. - S. 57-61. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-57-61 (Rus.).
4. Stupin, F.P. & Tatkov, O.V. (2016). Nespetsificheskie adaptatsionnyye reaktsii organizma i aktivatsionnaya terapiya v praktike vracha: prakticheskie rekomendatsii // *Izdatelskie resheniya.* – 72 s (Rus.).
5. Feroyan, E. (2016). Obschie nespetsificheskie adaptatsionnyye reaktsii i fizicheskaya rabotosposobnost sportsmenov // *Materialyi XX Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa «Olimpiyskiy sport i sport dlya vseh».* – Sankt-Peterburg, Rossiya. – S. 166-170 (Rus.).
6. Bulatetsky, S.V., Byalovsky, Y.Y., Glushkova, E.P. (2017). Reaction of nonspecific adaptation mechanisms to increase breathing resistance in groups with different levels of physical fitness // *Norwegian Journal of Development of the International Science. T.1, №3*, P.54–61.
7. Garkavi, L.Kh., Zhukova, G.V., Shikhliarova, A.I. et al. (2014). Antitumor action and other regulatory effects of low intensity electromagnetic and chemical factors in experiment // *Biofizika, vol. 59, №6*, P. 72–1161.
8. Hilal A., Ploskonos M.V., Terentyev A.A., Syatkin S.P., Neborak E.V., Blagonravov M.L., Protasov A., Kaitova Z., Chibisov S.M. (2018). Regulation of apoptosis of human immunocompetent cells under the effect of polyamines // *J. Febs open Bio. T.8, №1*, – 234.
9. Ordinatio antihomotoxica et material medica. *Baden-Baden, Germany*, 1995. P.53-450.
10. Selye, H. (1950). The physiology and pathology of exposure to stress // *Acta Inc. Medical Publishers. Montreal*, – 45.
11. Wang, R., Chen, P.J., Chen, W.N. (2011). Diet and exercise improve neutrophil to lymphocyte ratio in overweight adolescents // *Int. J. Sports Med.* – № 32 (12). – P. 982–986.

ДІАГНОСТИЧНА ТАКТИКА ПРИ ЧЕРЕЗВИРОСТКОВИХ ТА НАДВИРОСТКОВИХ ПЕРЕЛОМАХ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ У ПОСТРАЖДАЛИХ ДИТЯЧОГО ВІКУ

Трутяк Ігор Романович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8157-3449>

Обаранець Олег Васильович, асистент кафедри травматології та ортопедії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7701

ARTICLE INFO

Received: 10 September 2021

Accepted: 15 November 2021

Published: 30 November 2021

KEYWORDS

Transcondylar and supracondylar fractures of the humerus in children, diagnosis, rotational displacement of fragments.

ABSTRACT

Transcondylar and supracondylar fractures of the humerus in children are one of the most relevant and still not completely solved problems of modern pediatric traumatology. In the problem of condylar and supraorbital fractures of the humerus, the issues of diagnosis, choice of indications for surgical revision of the vascular-nervous bundle of the elbow area in this pathology are insufficiently covered. To solve the problems of the study, we analyzed the treatment of 313 victims with transcondylar and supracondylar fractures of the humerus, which were treated at the City Children's Clinical Hospital in Lviv in the period from 2013 to 2018. The structure of the distribution of arrays on the basis of rotational displacement in condylar fractures of the humerus is dominated by displacement up to 30°, which in the first group was found in 61.8% of cases, and in the second group - 69.2% of cases. The share of severe rotational displacements in the structure of group arrays is almost the same in both observation groups: 29.1% in the first group and 29.5% in the second group. Analysis of the proportion of extremely severe rotational displacements up to 90° in the structure of group arrays revealed that such victims were 7 times more among the victims of the first group than among the victims of the second group, due to the use of the proposed unified protocol scheme for diagnosis and treatment humeral fractures in pediatric patients, which avoids or reduces the difference in the occurrence of secondary displacements.

Citation: Trutyak Ihor, Obaranets Oleh. (2021) Diagnostic Tactics for Transcondylar and Supracondylar Fractures of the Humerus in Children. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7701

Copyright: © 2021 Trutyak Ihor, Obaranets Oleh. 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.

Вступ. Черезвиросткові та надвиросткові переломи плечової кістки у дітей є однією з найбільш актуальних та досі не повністю вирішених проблем сучасної дитячої травматології. Це пов'язано як з досить великою поширеністю даного виду пошкоджень дитини, (60% випадків травм ліктьового суглобу та до 50% випадків травм верхньої кінцівки), так й зі складною клініко-анатомічною ситуацією, що виникає при таких переломах, що проявляється, насамперед, наявністю різноплощинних зміщень відламків [1, 2]. Пошкодження кісткових структур ділянки ліктьового суглобу у дітей, за даними різних дослідників, складають від 16 до 50% від усіх переломів кісток або 50-80% від усіх внутрішньосуглобових травм верхньої кінцівки [3, 4]

На сьогоднішній час існує досить велика кількість методів діагностики черезвиросткових та надвиросткових переломів плечової кістки у дітей, запропоновано чимало авторських методик консервативного та оперативного лікування, однак серед фахівців досі немає єдиної думки про можливі наслідки пошкодження, насамперед ступінь і глибину

ушкоджень судинно-нервового пучка ділянки ліктьового суглобу [5, 6, 7]. У проблемі черезвиросткових та надвиросткових переломів плечової кістки недостатньо висвітлені питання діагностики, вибору показань до хірургічної ревізії судинно-нервового пучка ліктьовий області при даній патології [8, 9].

Зважаючи на те, що організаційні та клінічні аспекти надання екстреної медичної допомоги на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах досить широко висвітлені у літературі, нами було прийняте рішення сфокусуватись на діагностичних та медико-технологічних аспектах медичної допомоги дітям з черезвиростковими та надвиростковими переломами плечової кістки на госпітальному етапі [10]. В основі концепції надання медичної допомоги постраждалим з черезвиростковими переломами плечової кістки покладено принципи адекватної за обсягом і часом діагностики пошкоджень, формування ефективної уніфікованої протокольної схеми надання медичної допомоги та визначення технології лікування з урахуванням мінімально необхідного та адекватного за обсягом медичної технології.

Матеріали і методи. Для вирішення задач дослідження нами було проаналізовано лікування 313 постраждалих з черезвиростковими та надвиростковими переломами плечової кістки, що лікувались у Міській дитячій клінічній лікарні м. Львову у період з 2013 по 2018 роки. Вік постраждалих становив від 0,5 до 18 років. З метою якісного аналізу фактичного матеріалу дослідження нами було проведено розподіл масиву дослідження на три групи. До першої групи увійшли 145 пацієнтів дитячого віку, які лікувались у ортопедо-травматологічному відділенні МДКЛ м. Львів у 2013-2015 роках до впровадження клінічного маршруту пацієнта з черезвиростковими та надвиростковими переломами на діагностичному етапі. Дана група становила 46,3% загального масиву дослідження. До другої групи були віднесені 168 постраждалих з черезвиростковими та надвиростковими переломами плечової кістки, що проходили лікування у МДКЛ м. Львів у 2016-2018 роках після впровадження клінічного маршруту пацієнта з черезвиростковими та надвиростковими переломами на діагностичному етапі. Дана група становила 53,7% загального масиву.

Обговорення. При поступленні постраждалих з переломами дистального метаепіфізу плечової кістки ми вважали за необхідне та доцільне визначити наступні першочергові завдання:

1. Виявлення тяжкості пошкодження плечової кістки;
2. Визначення наявності чи відсутності ускладнень;
3. Вибір оптимальної лікувальної тактики;
4. Профілактика розвитку ранніх та пізніх ускладнень.

Після проведення опитування, коли уточнювався анамнез пошкодження, нами проводився аналіз механізму травми, час перебування на догоспітальному етапі наявність і обсяг медичної допомоги. Важливим моментом у медичній допомозі на догоспітальному етапі вважалось наявність чи відсутність транспортної іммобілізації, а також адекватність такої іммобілізації. Серед постраждалих нашого дослідження транспортна іммобілізація була виконана у 77,3% постраждалих загального масиву, у 73,1% випадків масиву першої групи і у 80,9% масиву другої групи.

У діагностиці черезвиросткових та надвиросткових переломів плечової кістки насамперед повинен використовуватися клінічний метод, який дозволяє визначити попередній діагноз і цілеспрямовано призначити подальше обстеження. Однак, варто зважати на психофізіологічні особливості пацієнтів дитячого віку, яким притаманна лабільність психіки та боязнь болю, які значною мірою ускладнюють можливість та ефективність проведення повноцінного клінічного огляду.

Огляд постраждалих проводився за загально прийнятим стандартам обстеження травматологічних пацієнтів. На початку визначалось положення кінцівки, яке зазвичай було вимушене: передпліччя напівзігнуте, підтримане здоровою кінцівкою з наявним набряком та гемартрозом ділянки враженого ліктьового суглобу. Під час огляду особливу увагу приділяють формі суглобу з динамічним порівнянням на контрлатеральній стороні. На стороні пошкодження клінічні ознаки були класичними: наявність гематоми, крепітація кісткових уламків, патологічна рухливість. Постраждали скаржаться на біль у ділянці ліктьового суглобу, неможливість активних рухів у ліктьовому суглобі на стороні ураження.

Безумовно, основним методом для діагностики черезвиросткових переломів плечової кістки була рентгенографія. З допомогою цієї класичної методики ми визначали рівень перелому плечової

кістки, характер та величину зміщення. Даний метод діагностики було застосовано у 100,0% випадків обох груп спостереження, що вказує на те, що всім постраждалим з черезвиростковими та надвиростковими переломами плечової кістки було показано проведення рентгенологічного дослідження. Зазвичай рентгенологічне дослідження проводилось у двох проекціях (прямій і боковій), у деяких діагностичне складних випадках проводилась рентгенографія контралатерального суглобу. Згідно локалізації лінії перелому на рентгенограмі черезвиросткові переломи були поділені на високі (проксимальні), середні та низькі(дистальні).

Так, серед пацієнтів першої групи високі черезвиросткові переломи були виявлені у 57 випадках, що становило 39,3% масиву групи, середні переломи у 72 випадках, що становило 49,7% масиву групи, а низькі – у 16 випадках, що становило 11,0%. У другій групі високі черезвиросткові переломи плечової кістки спостерігались у 65 випадках, що становило 38,7%, середні переломи у 81 випадку, що становило 48,2%, а низькі – у 22 випадках, що становило 13,1%. Варто зауважити, що серед постраждалих з діагностованим низькими черезвиростковими переломами плечової кістки найчастіше зустрічались діти вікової категорії 3-5 років, що було виявлено у 100,0% випадків. На нашу думку, цей вид черезвиросткових переломів плечової кістки потрібно виділити у особливу групу. Це пов'язано з тим, що зазвичай, розмір дистального відламка є дуже малим і тому викликає деякі труднощі як у діагностиці так і в лікуванні.

Після проведення рентгенографії у прямій і боковій проекції ми визначали наявність чи відсутність ротаційного зміщення уламків. На рентгенограмі у прямій проекції визначалась ширина дистального відламка по лінії перелому. На знімку у боковій проекції розраховували діаметр плечової кістки на рівні перелому у проксимальному і дистальному відламках. Після обчислення даних параметрів, для визначення ротаційного зміщення ми використовували формулу 1:

$$(C/B) \times 90 / (A/B) \quad (1)$$

де: А – діаметр дистального відламка на рівні перелому по прямій рентгенограмі;
В – діаметр проксимального відламка на рівні перелому по боковій рентгенограмі;
С – діаметр дистального відламка на рівні перелому по боковій рентгенограмі;
90 – градус найбільшого ротаційного зміщення [22].

Результати. У нашому дослідженні ротаційне зміщення було виявлено у 133 пацієнтів, що становило 42,5% випадків. Серед постраждалих першої групи ротаційне зміщення було виявлено у 55 випадках, що становило 37,9% масиву групи. У другій групі пацієнтів після застосування уніфікованої протокольної схеми лікування черезвиросткових та надвиросткових переломів плечової кістки у пацієнтів дитячого віку ротаційне зміщення було зареєстровано у 78 випадках, що становило 46,4% масиву групи.

Для визначення структури ротаційного зміщення серед постраждалих з черезвиростковими переломами плечової кістки нами був проведений аналіз, результати якого наведені у таблиці 1.

Як вказав аналіз даних таблиці 1 існує різниця у структурі ротаційного зміщення серед постраждалих у групах спостереження. Так, у першій групі найчастіше спостерігались постраждалі з ротаційним зміщенням 11-30°, що було виявлено у 41,8% випадків. Саме ці постраждалі займали перше рангове місце у першій групі спостереження.

Таблиця 1. Структури ротаційного зміщення серед постраждалих з черезвиростковими переломами плечової кістки у групах спостереження

Градус ротаційного зміщення	Кількість постраждалих								
	I група			II група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
1-10	11	20,0	2	22	28,2	2	33	24,8	2
11-30	23	41,8	1	32	41,0	1	55	41,4	1
31-50	9	16,4	3	15	19,2	3	24	18,0	3
51-70	7	12,7	4	8	10,3	4	15	11,3	4
71-90	5	9,1	5	1	1,3	5	6	4,5	5
Загалом	55	100,0	-	78	100,0	-	133	100,0	-

У другій групі постраждалих з таким рівнем ротаційного зміщення було майже стільки ж, 41,0% у відносному значенні абсолютного показника, і аналогічно першій групі у ранговому

розподілі вони займали також перше рангове місце. У загальному масиві пацієнтів з ротаційним зміщенням 11-30° було 55, що становило 41,4% випадків.

На другому ранговому місці у першій групі постраждали з найменшим ротаційним зміщенням, що дорівнювало до 10°. Таких постраждалих у першій групі було 20,0%. У другій групі таких постраждалих було 28,2%, що у 1,4 рази більше ніж у першій групі. Ранговий розподіл визначив для них друге рангове місце серед постраждалих другої групи. У загальному масиві постраждалих з ротаційним зміщенням до 10° було 24,8% і вони також займали друге рангове місце у розподілі. У 16,4% постраждалих першої групи було виявлено ротаційне зміщення до 50°. Саме ці постраждалі займали третє рангове місце у першій групі. Серед постраждалих другої групи дане ротаційне зміщення було виявлено у 19,2% випадків. Постраждали з таким зміщенням як і у першій групі займали третє рангове місце. Загальний масив підтвердив тренд груп спостереження.

Четверте рангове місце у першій групі займали постраждалі з великим ротаційним зміщенням до 70°. Таке ротаційне зміщення спостерігалось у 12,7% постраждалих першої групи. У другій групі постраждалі з аналогічним ротаційним зміщенням також знаходились на четвертому ранговому місці, однак зустрічались дещо рідше – у 10,3% випадків. Загальний масив виявив 11,3% постраждалих з ротаційним зміщенням до 70° і вони також займали четверте рангове місце.

Найрідше у першій групі зустрічались постраждалі з критичним ротаційним зміщенням 71-90°. Даний вид ротаційного зміщення зустрічався у 9,1% постраждалих першої групи і займали п'яте рангове місце. У другій групі таких постраждалих було лише 1,3%, однак ранговий розподіл розмістив їх також на п'яте рангове місце. У загальному масиві постраждалих з критичним ротаційним зміщенням 71-90° було 4,5% і вони перебували на останньому п'ятому ранговому місці.

Проведений аналіз структури ротаційного зміщення у загальному масиві і у групах порівняння, результати якого наведено у таблиці визначив такі особливості розподілу:

1. У структурі розподілу масивів за ознакою ротаційного зміщення при череззросткових переломах плечової кістки переважають зміщення до 30°, що у першій групі виявлено у 61,8% випадків, а у другій групі – 69,2% випадків;

2. Питома вага тяжких ротаційних зміщень в структурі масивів груп майже однакова в обох групах спостереження: 29,1% у першій групі та 29,5% у другій групі;

3. Аналіз питомої ваги вкрай тяжких ротаційних зміщень до 90° в структурі масивів груп виявив, що таких постраждалих було у 7 разів більше серед постраждалих першої групи ніж серед постраждалих другої групи, що пов'язано з використання запропонованої уніфікованої протокольної схеми діагностики та лікування череззросткових та надзросткових переломів плечової кістки у пацієнтів дитячого віку, яка дозволяє уникнути або зменшити ризик виникнення вторинних зміщень.

Для визначення показників зв'язку, а також для верифікації вірогідності отриманих результатів ми провели поліхоричний аналіз, данні якого наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Розрахункові значення вірогідності показників зв'язку

Показник	Значення показника	Вірогідність
Показник взаємного сполучення ϕ^2	0,08	+
Поліхоричний показник зв'язку C	0,27	+
Критерій вірогідності Пірсона χ^2	10,6	+

Таким чином, проведений поліхоричний аналіз довів, що між даними ознаками існує прямий позитивний, помірної сили зв'язок, а вказані положення знаходяться у межах поля вірогідності ($\chi^2 10,6 \geq \chi^2_{st9,5}$), ($p \leq 0,05$).

Обов'язковою для виконання була оцінка кольору кисті та пальців, стан пульсації на артеріях передпліччя та чутливості шкіри пальців та долонь. Важливо відмітити, що за результатом наших спостережень, чіткість клінічного маніфестування даної травми адекватна та верифікується лише у ранньому періоді, і чим більший строк від початку травми тим більш набряклий буде ліктвовий суглоб, що дещо утруднює діагностику даного виду пошкодження. Наявність таких локальних ознак як гематома, напружений набряк, відсутність пульсації на артеріях зап'ястка, капілярної реакції на нігтьових пластинках пальців давало нам підстави вважати присутніми нервово-судинні ускладнення.

Ще одним досить цінним для оцінки симптомом було відсутність або різке обмеження чутливості і рухової активності у враженій кінцівці. У постраждалих з наявністю судинних розладів зазвичай виявлялась груба деформація, в основі якої пальпувався центральний відламок під шкірою ліктьової ямки з наявним над ним ціанотичного кольору синця. Для повноцінної діагностики наявності судинних ускладнень всім постраждалим з черезвиростковими та надвиростковими переломами плечової кістки пальпаторно визначалася пульсація на а. radialis з обов'язковим контролем на контралатеральній кінцівці. При ослабленні або ж відсутності пульсації на а. radialis обов'язковим було на обох руках виконання пульсоксиметрії. У разі виявлення зниження рівня SPO2 до 80-95% ми використовували кольорове дуплексне сканування, що давало змогу виявити на ранній стадії судинні ускладнення.

З нашої точки зору доцільним та необхідним є верифікація інформативності клінічного маніфестування черезвиросткових та надвиросткових переломах плечової кістки у постраждалих дитячого віку. Дана оцінка проводилась у порівнянні клінічних ознак та даних променевої діагностики за питомою вагою співпадінь. Отримані данні викладено нижче:

1. Вимушене положення кінцівки за рахунок відсутності або різкого обмеження рухів у ліктьовому суглобі - 59,3 %;

2. Гематома в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу - 42,5 %;

3. Деформація в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу - 88,5 %;

4. Патологічна рухливість – 100,0%.

Для визначення впливу ознак клінічного маніфестування за критеріями верифікованості та поширеності нами був проведений аналіз, результати якого наведені у таблиці 3.

Таким чином найбільш інформативною клінічною ознакою є патологічна рухливість, але вона реально зустрічається лише у 43,5 % випадків і займає останнє четверте рангове місце.

Таблиця 3. Аналіз ознак клінічного маніфестування за критеріями верифікованості та поширення ознак черезвиросткових та надвиросткових переломів плечової кістки у групах спостереження

Клінічна ознака	Верифікація %	Ранг	Зустрічаємість %	Ранг
Вимушене положення кінцівки	59,3	3	92,9	1
Гематома в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу	42,5	4	50,4	3
Деформація в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу	88,5	2	80,5	2
Патологічна рухливість	100,0	1	43,5	4

Деформація в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу знаходиться на 2 ранговому місці та верифікується у 88,5% випадків, але зустрічається у 80,50 % випадків, що також вивело його зустрічаємість на друге рангове місце. Вимушене положення кінцівки за рахунок відсутності або різкого обмеження рухів у ліктьовому суглобі займає третє рангове місце в клінічній маніфестації, що було виявлено у 59,3% випадків та зустрічається у 92,9 % випадків, займаючи перше рангове місце. Гематома в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу займає четверте рангове місце в клінічній маніфестації та верифікувалось у 42,5% пацієнтів а зустрічалось у 50,4% випадків, займаючи третє рангове місце.

В цілому коефіцієнт поєднання ознак клінічних маніфестацій складає 2,9 тобто в середньому кожен постраждалий практично має три клінічні ознаки пошкодження.

Виходячи з результатів рангового аналізу даних таблиці 3, варто зауважити, що найбільш резистентною для оцінки є ознака «Деформація в ділянці нижньої третини плеча та ліктьового суглобу», тобто її наявність з найбільшою вірогідністю вказує на наявність перелому. В цілому комплексна оцінка маніфестацій клінічних ознак є неоднозначною. Таким чином проведення променевої діагностики є доцільним та необхідним.

Для уточнення анатомо-топографічної ситуації щодо локалізації відламків нами проводилась спіральна комп'ютерна томографія, що давала можливість візуалізувати

співвідношення відламків, структуру кісткової тканини у сагітальній та фронтальній площинах, проводили 3D-реконструювання. Даний метод дослідження є дуже точним, дозволяє не тільки адекватно діагностувати обсяг та характер пошкодження кістки, а й, завдяки комп'ютерної реконструкції обрати найбільш оптимальний метод лікування та планувати реалізацію лікувальних заходів. На жаль, даний метод дослідження має суттєві обмеження щодо застосування у дітей, насамперед внаслідок радіаційного навантаження. Аналіз клінічного досвіду вказує, що відносними показами до проведення комп'ютерної томографії є необхідність визначення наявності перелому, необхідність уточнення клініко-анатомічної характеристики перелому, особливо при ротаційних зміщеннях уламків, необхідність верифікації плану, характеру та технології оперативного втручання.

На підставі вищевикладеного нами було сформовано клінічний маршрут пацієнта на діагностичному етапі, що наведено на рис. 1

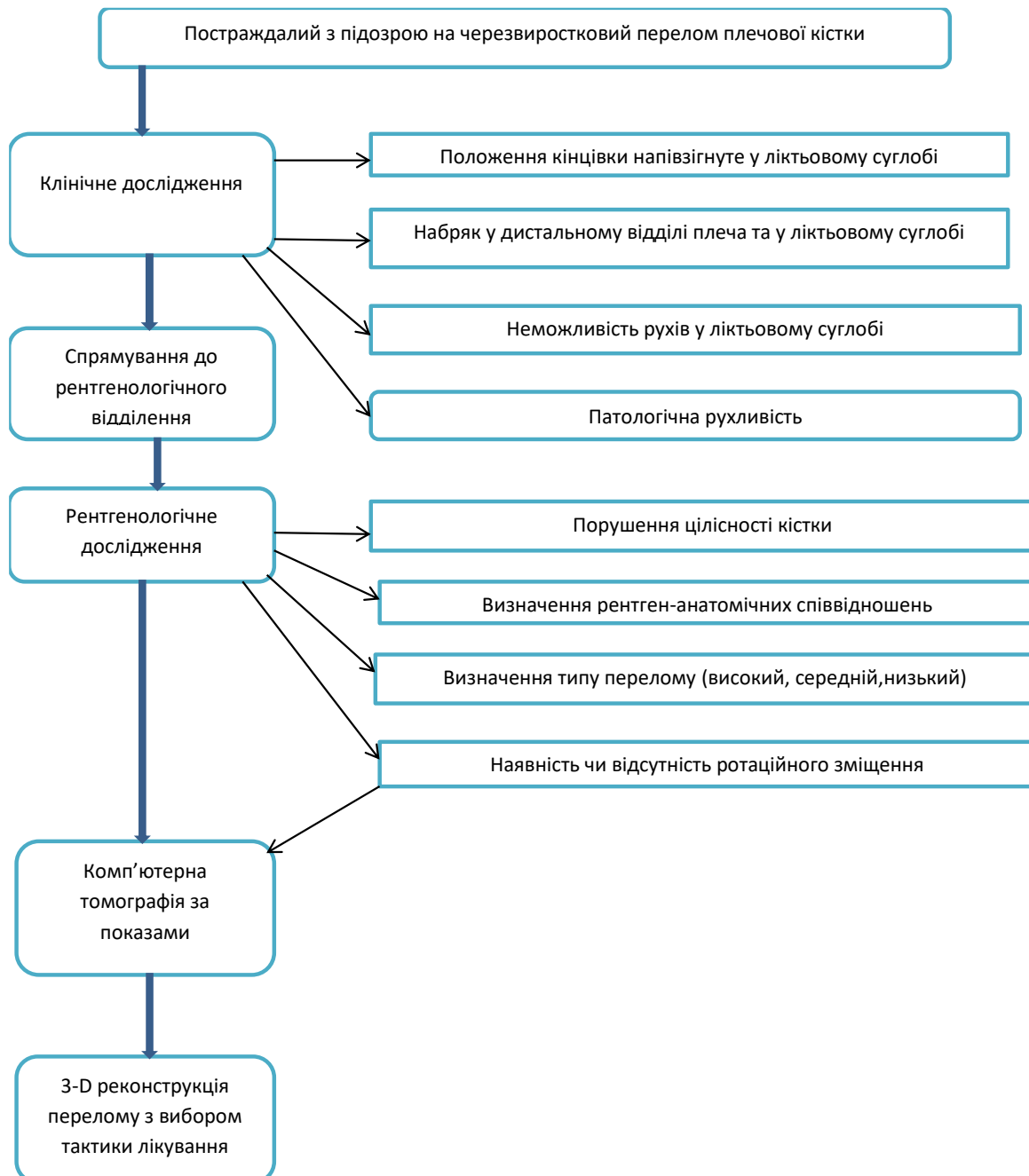


Рис. 1. Клінічний маршрут пацієнта з черезвиростковими та надвиростковими переломами на діагностичному етапі

Висновки.

1. У структурі розподілу масивів за ознакою ротаційного зміщення при черезвиросткових переломах плечової кістки переважають зміщення до 30°, що у першій групі виявлено у 61,8% випадків, а у другій групі – 69,2% випадків;

2. Питома вага тяжких ротаційних зміщень в структурі масивів груп майже однакова в обох групах спостереження: 29,1% у першій групі та 29,5% у другій групі;

3. Аналіз питомої ваги вкрай тяжких ротаційних зміщень до 90° в структурі масивів груп виявив, що таких постраждалих було у 7 разів більше серед постраждалих першої групи ніж серед постраждалих другої групи, що пов'язано з використанням запропонованої уніфікованої протокольної схеми діагностики та лікування черезвиросткових та надвиросткових переломів плечової кістки у пацієнтів дитячого віку, яка дозволяє уникнути або зменшити різник виникнення вторинних зміщень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Машарипов Ф.А. Лечение чрезмышечковых переломов плечевой кости у детей с использованием деротационного полукольца. Детская хирургия. 2019. №9 (Т. 23). С. 65-69;
2. Bell P, Scannell BP, Loeffler BJ, Brighton BK, Gaston RG, Casey V, Peters ME, Frick S, Cannada L, Vanderhave KL. Adolescent Distal Humerus Fractures: ORIF Versus CRPP. J Pediatr Orthop. 2017 Dec;37(8):511-520. doi: 10.1097/BPO.0000000000000715.
3. Cha S.M., Shin H.D., Ahn J.S., Relationship of cubitus varus and ulnar varus deformity in supracondylar humeral fractures according to the age at injury J Shoulder Elbow Surg (2016) 25, 289–296 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2015.10.014>
4. Chen TL, He C, Zheng T, Gan Y, Huang M, Zheng Y, et al. Stiffness of various pin configurations for pediatric supracondylar humeral fracture: a systematic review on biomechanical studies. J Pediatr Orthop 2015; 24:389–99, doi: <http://dx.doi.org/10.1097/BPB.0000000000000196>
5. Claireaux H, Goodall R, Hill J, Wilson E, Coull P, Green S, Schuster-Bruce J, Lim D, Miles J, Tarassoli P. Multicenter collaborative cohort study of the use of Kirschner wires for the management of supracondylar fractures in children Chin J Traumatol 2019 Oct;22(5):249-254. doi: 10.1016/j.cjtee.2019.06.002.
6. Mane PP, Challawar NS, Shah H. Late presented case of distal humerus epiphyseal separation in a newborn. BMJ Case Rep. 2016; doi: 10.1136/bcr-2016-215296.
7. Rupp M, Schäfer C, Heiss C, Alt V. Pinning of supracondylar fractures in children - Strategies to avoid complications Injury. 2019 Jun;50 Suppl 1:S2-S9. doi: 10.1016/j.injury.2019.03.042.
8. Sahin E, Zehir S, Sipahioglu S. Comparison of medial and posterior surgical approaches in pediatric supracondylar humerus fractures. Niger J Clin Pract. 2017 Sep;20(9):1106-1111. doi: 10.4103/njcp.njcp_104_16.
9. Sinikumpu JJ, Victorzon S, Pokka T, Lindholm EL, Peljo T, Serlo W. The long-term outcome of childhood supracondylar humeral fractures: A population-based follow up study with a minimum follow up of ten years and normal matched comparisons Bone Joint J 2016 Oct; 98-B(10):1410-1417. doi: 10.1302/0301-620X.98B10.35923.
10. Tan S.H., Dartnell J., Lim Aks, Huy Jh. Paediatric lateral condyle fractures: a systematic review. Arh. Orthop. Trauma Surg. 2018. Jun, 138; (6):809–817 doi: 10.1007/s00402-018-2920-2.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID IN ATHLETES WITH ARTICULAR LESIONS: A MULTICENTER, PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Dr. *Jordi Puigdellívol Grifell*, Centre Integral de Medicina Esportiva, Traumatologia i Rehabilitació, Spain

Dr. *Juan Pérez Estévez*, Universidad de los Andes, Chile

Dr. *Enrique Herrera Otto*, Clinica Sanatorio Aleman, Chile

Dr. *Jordi Marcos*, Centre Integral de Medicina Esportiva, Traumatologia i Rehabilitació, Spain

Dr. *Mindaugas Gudelis*, F.C. Barcelona, Spain

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7702

ARTICLE INFO

Received: 28 September 2021

Accepted: 25 November 2021

Published: 30 November 2021

KEYWORDS

hyaluronic acid, intra-articular injection, articular lesions, pain, athletes.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of a novel intra-articular formulation of hyaluronic acid (HA) to treat athletes with articular lesions. **Methods:** Multicenter, prospective, interventional, observational study analyzing the clinical evolution of athletes who received 2 or 3 intra-articular injections of HA. The study was scheduled in Visit 1 (week 0), Visit 2 (week 1), Visit 3 (week 2), Visit 4 (week 3), and Visit 5 (end of follow-up, week 24). The change in Visual Analog Scale (VAS) of pain and in Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) and the rate of return to physical activity were evaluated upon treatment initiation for up to 24 weeks. The incidence of adverse events was recorded throughout the study. **Results:** Sixty patients were recruited: 28 (46.7%) in the 2-injection group and 32 (53.3%) in the 3-injection group. Mean VAS gradually decreased across the visits, with statistically significant reductions in both groups from Visit 2 to Visit 3 and to Visit 5 ($P < 0.0001$). Inter-group differences in the change in VAS from Visit 2 to Visit 5 were statistically comparable ($P = 0.8271$). At Visit 5, the KOOS of all subscales statistically improved in both treatment groups. At the end of follow-up (Visit 5), 75.9% of patients returned to sport in the overall population. Only one patient reported an adverse event. **Conclusion:** This novel formulation of HA is effective and safe for at least 24 weeks, resulting in a promising treatment option for athletes with articular lesions.

Citation: Jordi Puigdellívol Grifell, Juan Pérez Estévez, Enrique Herrera Otto, Jordi Marcos, Mindaugas Gudelis. (2021) Effectiveness and Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid in Athletes with Articular Lesions: a Multicenter, Prospective Observational Study. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7702

Copyright: © 2021 **Jordi Puigdellívol Grifell, Juan Pérez Estévez, Enrique Herrera Otto, Jordi Marcos, Mindaugas Gudelis**. 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. Articular lesions are a major source of pain and disability and represent a serious burden for patients and healthcare systems [1]. Given its multifactorial nature, different factors contribute to their development, being age the main underlying risk factor. In addition, repetitive mechanical and energetic demands exceeding articular cartilage tolerance can also result in joint degeneration [2], and explain the higher susceptibility of athletes to develop articular lesions [3]. Such articular lesions can be localized in specific joints that in the long-term tend to progress to degenerative conditions such as osteoarthritis (OA) [4]. Certainly, previous studies showed that

athletes are 12 times more likely to develop chondral defects and OA [2, 5] and that the prevalence of knee OA in former elite soccer players ranges from 60 to 80% [6].

OA is an inflammatory and chronic musculoskeletal disease and the most common form of arthritis in adults worldwide [7, 8]. The development of OA is the result of a progressive process mainly triggered by the degeneration of cartilage leading to hostile changes in joint environment [8]. This initial phase is followed by the abnormal regulation of inflammatory mediators resulting in further cartilage degeneration, apoptosis of chondrocytes, and imbalance of extracellular matrix components [9]. All this process shifts the cartilage extracellular matrix turnover towards matrix breakdown [10], and determines the main clinical manifestations of the disease: pain, stiffness, limited functionality and deformity [11].

Current guidelines to manage OA recommend lifestyle modifications, pharmacological interventions and surgery in late stages [10]. The goals of pharmacological are to manage symptoms, slow the progression into OA and delay or avoid surgical interventions. Pharmacological options include analgesics; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase type 2 (COX-2) inhibitors, and intra-articular injections [12, 13]. However, the efficacy of these agents is limited to the management of symptoms, and is characterized by the lack-sustained effects and by the presence of adverse events [14]. Therefore, current research is focused on developing treatments with enduring effects, promoting structural changes and with a better safety profile [15].

Hyaluronic acid (HA) is a natural component of the synovial liquid produced by chondrocytes and synovial cells that promotes the maintenance of articular integrity owing to its lubricant properties [16]. The decreased HA levels found in articular lesions and OA explains the loss of lubrication and chondroprotection that accompanies these conditions [9, 17].

Therefore, the aim of intra-articular Hyaluronic Acid injections is to restore viscoelastic properties of the normal synovial fluid [18]. Based on this rationale, DIART® is a novel formulation of HA buffered in a sodium succinate solution for intra-articular administration. DIART® received the CE certification as a Class III Medical Device, showing beneficial and prolonged effects in preclinical and clinical data [19]. The aim of this observational study was to assess the effectiveness and safety of this novel formulation of HA in the treatment of articular lesions in athletic patients.

Materials and methods.

Study population.

This multinational, multicenter, open-label, prospective observational study was conducted in 4 centers in Spain and Chile. The study was conducted in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and ethical approval was granted by the Independent Ethics Committee of Fundació Unió Catalana d'Hospitals (Barcelona, 24 Spain). Each participant provided written informed consent prior to inclusion.

Eligible patients were athletes aged 18 years or older, with a participation in sport activities of at least 5 hours/week, and with a recent (< 1 month) articular lesion detectable via ultrasounds or Magnetic Resonance (MR). Patients were excluded according to the following criteria: any surgery within the previous 3 months to study initiation, articular infection or pain unrelated to the lesion of study and previous intra-articular infiltration of corticoids, HA, platelet-rich plasma or mesenchymal cells within the last six months.

Study design.

The study lasted 24 weeks and was scheduled in 5 visits: Visit 1 (screening, week 0), Visit 2 (baseline and first injection, week 1), Visit 3 (second injection, week 2), Visit 4 (third injection, week 3), Visit 5 (end of follow-up, week 24). Clinical information was collected at baseline and longitudinally over the visits to assess the change in pain and function, the rate and time to return to physical activity, and the incidence of adverse events upon HA treatment.

At baseline (Visit 1), we exposed the nature, aims and main procedures of the study and eligible patients willing to participate provided written informed consent. At Visit 2, demographic and clinical data were collected, participants completed the Visual Analog Scale (VAS) of pain and the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) scale and the first injection was administered in both groups. At Visit 3, participants completed the VAS-pain, safety, concomitant treatment data were collected, and individuals of both groups received the second injection of HA. At Visit 4, participants completed the VAS-pain scale, safety data and concomitant medications were recorded and patients in the 3-injection

group received the third administration of HA. At Visit 5, participants completed the VAS-pain and KOOS scales, and safety data and concomitant medications were recorded.

Study intervention.

The study intervention is DIART®, a formulation of HA buffered in sodium succinate for intra-articular administration. Each pre-filled syringe contains 1.8% (18 mg) of HA for intra-articular injection. Patients in the 2-injection group received a total of 2 weekly infiltrations (Visit 2, Visit 3, and Visit 4) of HA; in both groups the same treatment schedule and dosage was followed. The treatment lasted 2 weeks for the 2-injection group and 3 weeks for the 3-injection group. Follow-up period was 24 weeks after treatment initiation.

DIART is a CE certified Class III Medical Device and was administered according to the EU regulation. The injections were performed by experienced medical personnel following the standard techniques for intra-articular administration.

Study outcomes.

The effectiveness of DIART was evaluated by assessing the evolution of patient-reported outcomes related to pain and function. The primary objective was to evaluate the effectiveness of DIART at reducing pain by monitoring the change in VAS from baseline (Visit 2) to the end of follow-up (Visit 5).

Secondary endpoints included: the change in VAS from baseline (Visit 2) to Visit 3, the change in KOOS from baseline (Visit 2) to the end of follow-up (Visit 5), the time and rate of return to physical activity at Visit 5, and the incidence of adverse events throughout the study.

The intensity of pain perceived by the patient was measured using the VAS, consisting of a line ranging from 0 cm (absence of pain) to 10 cm (unbearable pain). Pain is graded by the distance from the left end of the scale to the point marked by the patient according to the intensity of pain.

Symptomatology and knee function were evaluated through the KOOS scale. The KOOS evaluates both short- and long-term consequences of knee injury. The questionnaire is divided in 5 subscales: pain (9 items), symptoms (7 items), function in daily living (17 items), function in sport and recreation (5 items), and knee-related quality of life (4 items). The five subscales are scored separately in a 0-100 scale where 0 represents extreme knee problems and 100 corresponds to no knee problems [20].

Statistical Analyses.

Continuous variables were described by mean, standard deviation (SD), median, and extremes (Min, Max) for numerical variables; and categorical variables were described by number and percentage. Comparisons between two independent groups for continuous variables were performed using the Student's t-test for unpaired data or the Chi-square test for categorical variables. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$. All statistical analyses were performed using the SAS software for Windows, version 9.2 (SAS Institute, Cary, SC, USA).

Results.

Study population.

Sixty patients were included in the study: 28 (46.7%) in the 2-injection group and 32 (53.3%) in the 3-injection group. Among them, seven finished the study prematurely (4 in the 2-injection group and 3 in the 3-injection group) (Fig. 1).

Demographic and clinic characteristics were balanced between groups at baseline. Mean age \pm SD was 42.9 ± 18.0 years in the 2-injection group and 42.7 ± 13.8 years in the 3-injection group ($P = 0.9681$). The proportion of males was higher in the 3-injection group (78.1%) than in the 2-injection group (57.1%), but differences were not statistically significant ($P = 0.0813$) (Table 1).

Sport professionalism was homogeneous between groups, and most of the participants were classified as amateurs (89.3% in the 2-injection group and 90.6% in the 3-injection group). The time (hours) devoted to sport practice per day was 2.8 hours in both groups. Neither differences in the duration of symptoms nor in mean time from the last pain episode were statistically significant between groups ($P > 0.05$). Baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

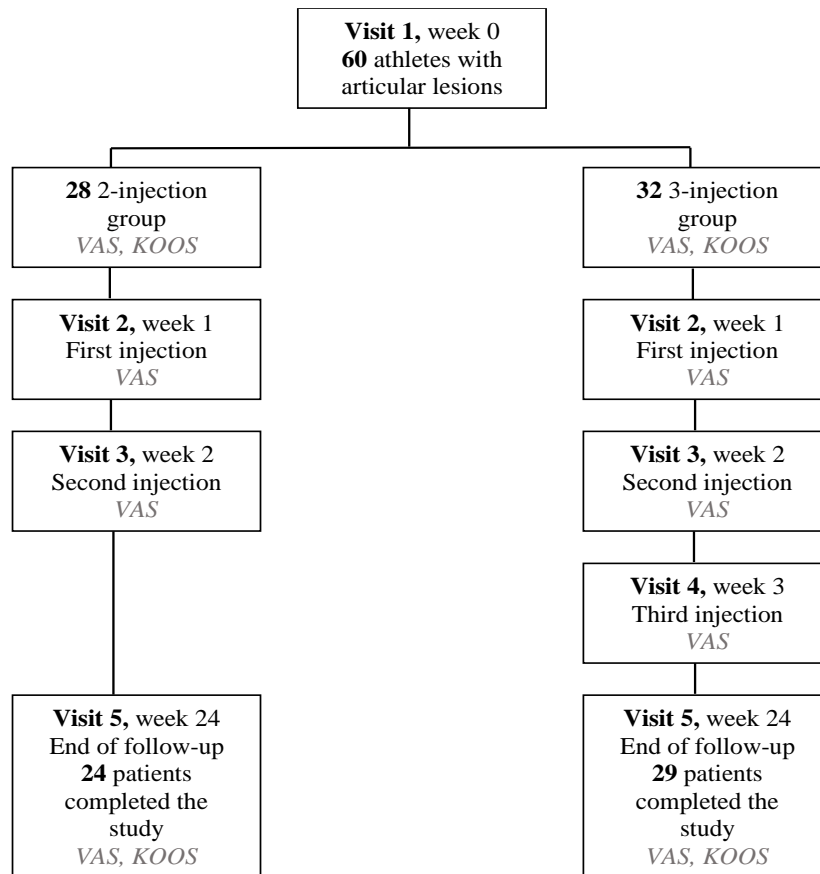


Fig. 1. Flowchart showing study design.

Abbreviations: KOOS = Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; VAS = Visual Analog Scale.

Table 1. Demographic and clinic characteristics at baseline. Demographic and clinic characteristics at baseline.

Variable	2 injections	3 injections	Total	P-value
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Sex				
Male	16 (57.1%)	25 (78.1%)	41 (68.3%)	0.081
Female	12 (42.9%)	7 (21.9%)	19 (31.7%)	
Age (years)	26	31	57	
Mean (SD)	42.9 (18.0)	42.72 (13.8)	42.80 (15.7)	0.968
Median	42.3	44.7	42.9	
Q1; Q3	29.8; 56.2	35.2; 51.7	34.3; 53.2	
Sport practice level				
Amateurs	25 (89.3%)	29 (90.6%)	54 (90.0%)	
Days per week				
Mean (SD)	4.3 (1.3)	4.5 (1.4)	4.4 (1.3)	0.610
Median	4.0	4.0	4.0	
Hours per day				0.954
Mean (SD)	2.8 (2.3)	2.8 (2.7)	2.8 (2.5)	
Median	2.0	2.0	2.0	
Injured knee				
Left	13 (46.4%)	12 (37.5%)	25 (41.7%)	0.535
Right	15 (53.6%)	19 (59.4%)	34 (56.7%)	

Continuation of table 1.

Both	0	1 (3.1%)	1 (1.7%)	
Time from symptom onset (months)				
Mean (SD)	9.5 (9.7)	7.7 (6.5)	8.5 (8.1)	0.415
Median	07.Tpa	7.0	07.Tpa	
Time from last pain episode (months)				
Mean (SD)	2.8 (2.6)	3.1 (3.2)	3.0 (2.9)	0.685
Median	2.0	2.0	2.0	
VAS				
Mean (SD)	6.36 (1.6)	6.42 (1.4)	6.39 (1.5)	0.871
Median	7.0	7.0	7.0	
KOOS				
Symptoms	66.5 (17.3)	62.8 (14.9)	64.5 (16.0)	0.387
Pain	67.7 (20.2)	67.1 (15.4)	67.3 (17.6)	0.889
Function, daily living	75.7 (21.3)	73.5 (17.5)	74.5 (19.2)	0.678
Function, sports and recreational activities	39.6 (26.9)	43.3 (23.6)	41.6 (25.0)	0.581
Quality of life	40.3 (19.6)	40.4 (15.9)	40.4 (17.5)	0.974
Total score	58.6 (18.0)	57.4 (14.9)	57.97 (16.3)	0.785

Data are expressed as N (%) or mean (SD), median, Q1, Q3 as indicated. Statistical significance between groups was determined using either the Student’s t-test or the Chi-square test for continuous or categorical variables, Abbreviations: SD = standard deviation; KOOS = Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; VAS = Visual Analog Scale.

Effectiveness assessment. Results of the VAS-pain indicate that intra-articular injections of HA were effective at 16 reducing pain throughout the study.

At baseline, mean VAS was similar in the 2- and 3-injection groups (6.36 and 6.42) (Table 1) and gradually decreased across the visits. Differences in VAS score from Visit 2 to Visit 3 were statistically significant in the 2- and 3-injection groups ($P < 0.0001$). Likewise, the reduction in VAS score from Visit 2 to Visit 5 was statistically significant in both groups ($P < 0.0001$). Inter-group differences at Visit 5 relative Visit 2 (after receiving 2 and 3 injections of HA) were not statistically significant ($P = 0.8271$), although slightly higher in patients that received 2 injections (change of 4.3 and 4.2 in the 2- and 3-injection groups, respectively) (Table 2).

Table 2. Change in VAS upon HA treatment.

Change	2 injection H	3 injection	Total	P-value
VAS (V2 - V3)				
Mean (SD)	2.83 (2.12)	1.97 (1.82)	2.35 (1.99)	0.1096
Median	2.0	1.0	2.0	
Q1; Q3	(1.0; 5.0)	(1.0; 3.0)	(1.0; 3.0)	
Min; max	0.0; 7.0	-1.0; 8.0	-1.0; 8.0	
P-value	<0.0001	<0.0001		
VAS (V2 - V5)				
Mean (SD)	4.30 (1.98)	4.18 (1.99)	4.24 (1.97)	0.8271
Median	4.0	4.0	4.0	
Q1; Q3	3.0; 6.0	3.0; 6.0	3.0; 6.0	
Min; max	1.0; 8.0	0.0; 8.0	0.0; 8.0	
P-value	<0.0001	<0.0001		

Data are expressed as mean (SD), median and Q1, Q3. Statistical significance between groups was determined using the Student’s t-test. Abbreviations: SD = Standard Deviation; VAS = Visual Analogue Scale.

Regarding the KOOS scale, the subscale with the lowest punctuation at baseline in both subgroups was 'Function in Sports and Recreational Activities' (Table 1). Upon treatment with HA (Visit 5), the scores of all KOOS subscales statistically improved in both treatment groups. In patients receiving 2 injections, differences from Visit 2 to Visit 5 were statistically significant for each subscale ($P = 0.0002$ for function in daily living and $P < 0.0001$ for the other comparisons). In patients receiving 3 injections of HA, the increase in KOOS scores at Visit 5 relative to Visit 2 was statistically significant ($P < 0.0001$ for each comparison). The subscale with the greatest improvement at Visit 5 in the 2-injection group was 'Function in sports and recreational activities' (change of 31.3) and in the 3-injection groups was 'Quality of life' (change of 29.4), whereas in the overall population, the subscale 'Function in sports and recreational activities' achieved the highest improvement upon HA treatment (change of 29.5). Between-group differences were not statistically significant for any of the subscales ($P > 0.05$) (Table 3).

Table 3. Change in KOOS upon HA treatment.

Change	2 injection H	3 injection	Total	P-value
Symptoms				
Mean (SD)	15.22	18.21	16.91	0.4225
Median	17.9	19.6	17.9	
P-value	<0.0001	<0.0001		
Pain				
Mean (SD)	17.39 (12.26)	18.95 (17.08)	18.27	0.7132
Median	13,9	19,4	16,7	
P-value	<0.0001	<0.0001		
Function, daily living				
Mean (SD)	13.04 (13.90)	16.11 (14.74)	14.78	0.4454
Median	7,4	12,2	11,8	
P-value	<0.0002	<0.0001		
Function, sports and recreational activities				
Mean (SD)	27.17 (19.18)	31.33 (22.74)	29.53	0.4838
Median	30.0	25.0	30.0	
P-value	<0.0001	<0.0001		
Quality of life				
Mean (SD)	29.35 (19.07)	27.92 (18.48)	28.54	0.7840
Median	31,3	25.0	25.0	
P-value	<0.0001	<0.0001		
Total score				
Mean (SD)	20.43 (12.29)	22.50 (14.88)	21.61	0.5913
Median	19,8	22,8	20,8	
P-value	<0.0001	<0.0001		

Data are expressed as Mean (SD) and median. Statistical significance between groups was determined using the Student's t-test. Abbreviations: SD = standard deviation; KOOS = Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score.

After 2 and 3 injections of HA, a high proportion of patients (75.9%) returned to sport activity in both treatment groups: 18 (75.0%) in the 2-injection group and 23 (76.7%) in the 3-injection group ($P = 0.8868$). The time to return to the pre-injury sport level was shorter in the 2-injection group (47.8 days) compared to the 3-injection group (71.1 days), with no significant differences between groups ($= 0.2367$) (Table 4).

Table 4. Return to physical activity upon HA treatment.

Variable	2 injections	3 injections	Total	P-value
Return to physical activity level				
Yes	18 (75.0%)	23 (76.7%)	(75.9%)	0.8868
N missing	6	4	10	
Time to return to the previous level (days)				
Mean (SD)	47.83 (73.60)	71.14 (48.43)	60.65 (61.34)	
Median	47.5	81.5	73.0	
N missing	0	1	1	

Data are expressed as N (%), Mean (SD), and median. Statistical significance between groups was determined using the Student's t-test or the Chi-square test, as appropriate. Abbreviations: SD = Standard deviation

Safety assessment. Only one patient in the 3-injection group reported an adverse event at Visit 2. At Visit 3, Visit 4, and Visit 5, no patient registered an adverse event in the overall population (Table 5).

Table 5. Summary of adverse events at each visit.

Variable	2 injections	3 injections	Total	P-value
Visit 2	0	1 (3.4%)	1 (2.0%)	0.3790
N missing	6	3	9	
Visit 3	0	0	0	
N missing	3	3	6	
Visit 4	0	0	0	
N missing	24	4	28	
Visit 5	0	0	0	
N missing	5	2	7	

Data are expressed as N (%). Statistical significance between groups was determined using the Chi-square test.

Discussion. This prospective observational study demonstrated the sustained effectiveness and safety of DIART treatment in athletes with articular lesions, as evidenced by the improvement of patient-reported outcomes related to pain and functioning. These beneficial effects agree with the high rates of return to physical activity and with the low incidence of adverse events.

OA is a degenerative inflammatory condition whose treatment is mainly based on palliative interventions. Likewise, its clinical course deeply affects functioning and quality of life, and is associated with a higher risk of mortality [21] and other comorbidities such as depression [22]. These drawbacks are particularly evident in the athletic population, in which articular lesions can also lead to sport withdrawal. Indeed, a literature review identified that 37% of former players with OA suffer from moderate or severe problems related to anxiety/depression [23].

This study was carried out in athletes of different sport disciplines, likely conditioning that, on average, our patient population was younger (40 years) than that in most of the randomized clinical trials performed in the elderly. This fact further reinforces how high-demand sports are precipitant factors of articular lesions [3]. Notably, we observed a differential male/female ratio between groups at baseline, which could have conditioned outcome evolution. Despite this, mean baseline VAS score was similar between groups (6.36 and 6.42) and corresponded to a moderate-severe classification of pain.

After treatment initiation, VAS score of pain gradually and significantly decreased across visits in both treatment groups. Importantly, a 37% reduction in pain was observed shortly after treatment initiation (one week after first injection) in both groups, showing the rapid action of this new formulation. This early effect contrasts with the delayed onset of action previously described for viscosupplementation, with a reported peak of effectiveness 5 weeks after injection [24].

Moreover, at the end of follow-up (24 weeks), VAS-pain was reduced by 66.4% in the overall population, showing the enduring effect of DIART. This encouraging result highlights the need to perform further studies assessing the evolution of pain upon this treatment over longer periods of follow-up.

Notably, differences in pain improvement at Visit 5 relative to baseline were slightly higher in patients receiving 2 injections than in those receiving 3 injections. However, this trend was also observed for the change in pain from Visit 2 to Visit 3, when both groups had taken the same number of injections, which could indicate that differences are dependent on the population analyzed and not on the number of injections. In this regard, as previously mentioned, these subtle differences could have arisen from the different gender distribution between groups. In addition, they could be also attributed to the different distribution of sport disciplines at baseline, as the specific requirements of each type of sport likely contribute to the different progression of lesions [25]. Therefore, confirming whether 2 injections of this HA formulation would suffice to achieve the observed long-lasting effects warrants further confirmation.

The decrease in mean VAS lead to a mean score of 2.4 after 24 weeks of treatment initiation, which corresponds to mild-moderate rating of pain and corroborates the change in pain perception upon treatment. Taken together, VAS score results showed both the rapid and long-lasting benefit of this formulation of HA in athletes, with significant reductions observed one week after treatment initiation and lasting for at least 24 weeks. Results on pain management are of outstanding importance given that pain is the hallmark symptom of articular lesions and OA, having major consequences in sport continuity and quality of life [23]. Although further research is needed to shed light into the specific mechanism of action responsible of this enhanced effectiveness, it is likely that the protective effect of HA on viscoelastic properties and joint friction is preserved by the buffering properties of sodium succinate.

The importance of complementing pain evaluations with other patient-reported outcomes such as the KOOS upon response to treatment has been previously acknowledged [26]. After 24 weeks of treatment initiation (Visit 5), the scores of the five subscales of KOOS significantly improved in both treatment groups. The subscales with highest improvement were 'Function in sports and recreational activities' and 'Quality of life' in the 2- and 3injection groups, respectively. The increase in the score related to sport activity agrees with the substantial improvement in pain and with the high rates of return to physical activity that we observed. In general, the improvement was higher in the group that received 3 injections, but between-group differences were not statistically significant for any subscale. Again, the differential sociodemographic characteristics at baseline between groups difficult the comparison.

Regarding the safety profile of DIART, only one patient reported one adverse event in the 3-injection group throughout the study, suggesting that this formulation of HA is safe. Although a more detailed description of the safety profile of this agent is needed, these preliminary results reinforce the beneficial effects of local treatments for articular lesions as opposed to the toxicity associated to systemic treatments [7]. For example, it has been largely acknowledged that the use of NSAIDs is tightly correlated with the presence of serious gastrointestinal effects [7]. Moreover, previous studies on HA treatment in osteoarthritic patients showed that most common adverse events were pain, swelling [27] and arthralgia [28, 29].

Importantly, treatment with HA resulted in a high proportion of patients returning to physical activity (75.9%) in a mean time of 61 days. This result, apart from corroborating effectiveness and safety data, reflects the actual impact of this treatment on patients' life. The high rates of sport activity return agree with the improvements in pain and function and with the lack of serious adverse events reported in the study. In addition, the proportion of patients returning to sport practice is substantially higher than the 60% observed in athletes treated with microfracture after 2 years of follow-up [30]. Data on return to physical activity could pave the way for future work studying the proportion of patients resuming sports upon intra-articular injections of DIART according to specific sport disciplines.

Regarding the onset of action and duration of effects, a meta-analysis of 54 randomized clinical trials of OA knee pain demonstrated that HA was efficacious between 4-24 weeks and that corticosteroids provided a shorter pain relief [31]. Furthermore, in 10 trials comparing intra-articular injections of HA and corticosteroids, both treatment showed comparable results 4 weeks after injection, but a greater effectiveness of HA was observed 5-13 weeks post-injection for several variables [29]. Although the different target population in our study complicate the comparisons with other studies, both the early onset of action and long-lasting effects observed with this formulation of HA seem promising and require further comparison with other pharmacological agents.

The main limitations of this study are related to its observational design, which could lead to risk of selection bias and cannot prove direct causality between symptom improvement and treatment administration. In addition, the lack of comparator and open-label design are important limitations that should be addressed in the future, considering the high placebo effect associated with OA treatments [32]. Additional drawbacks of the study are the lack of MR to document cartilage status and the succinct safety evaluation.

In contrast, this is the first study reporting the effectiveness and safety of DIART and providing valuable information from a comprehensive range of variables addressing different aspects of the disease. In addition, this study is one of the few focusing on the athletic population, a particularly vulnerable subset of patients for which disease management remains a challenge.

Long-term studies with a larger sample size are important avenues for future research to validate these results and find potential subgroups of patients with higher response rates and to establish the optimal treatment schedule (2 or 3 injections).

Conclusions. In conclusion, the findings described in this prospective study suggest that intra-articular injections of HA are safe and effective in reducing pain and improving function and are not associated with serious adverse events. All these beneficial effects, altogether, result in the high rates of return to physical activity. The early effect of DIART contrasts with the delayed onset of action reported with other agents.

REFERENCES

1. Hilgsmann M, Cooper C, Arden N, et al. (2013), Health economics in the field of osteoarthritis: An Expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*; 43: 303–313. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.003.
2. Murray IR, Benke MT, Mandelbaum BR. (2016). Management of knee articular cartilage injuries in athletes: chondroprotection, chondrofacilitation, and resurfacing. *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* [Internet]; 24: 1617–1626. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-014-3093-0>.
3. Vannini F, Spalding T, Andriolo L, et al. (2016). Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*; 24: 1786–1796. doi: 10.1007/s00167-016-4090-5
4. Kujala UM, Marti P, Kaprio J, et al. (2003), Occurrence of Chronic Disease in Former Top-Level Athletes. *Sport. Med.* [Internet]; 33: 553–561. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-200333080-00001>.
5. Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, et al. (2010). Prevalence of chondral defects in Athletes' Knees: A systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc.*; 42: 1795–1801. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181d9eea0.
6. Kuijt M-TK, Inklaar H, Gouttebauge V, et al. (2012). Knee and ankle osteoarthritis in former elite soccer players: A systematic review of the recent literature. *J. Sci. Med. Sport* [Internet]; 15: 480–487. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1440244012000631>.
7. Karsdal MA, Michaelis M, Ladel C, et al. (2016). Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthr. Cartil.*; 24: 2013–2021. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.017.
8. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, et al. (2015). Osteoarthritis. *Lancet.*; 386: 376–387. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
9. Goldring SR, Goldring MB. (2016). Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: Structure, function and cartilage bone crosstalk. *Nat. Rev. Rheumatol.* [Internet]; 12: 632–644. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2016.148>.
10. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. (2011). Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet*; 377: 2115–2126. doi:10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
11. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. (2012). Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum.*; 64: 1697–1707. doi: 10.1002/art.34453.
12. Goldring MB, Berenbaum F. (2015). Emerging targets in osteoarthritis therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.* [Internet]; 22:51–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.004>.
13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. (2014). OARSI guidelines for the nonsurgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* [Internet].; 22: 363–388. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>.
14. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur. J. Pain.* 2007; 11: 125–138. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
15. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, et al. (2016). Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res.*; 4. doi: 10.1038/boneres.2015.40

16. Corvelli M, Che B, Saeui C, et al. (2015). Biodynamic performance of hyaluronic acid versus synovial fluid of the knee in osteoarthritis. *Methods* [Internet]; 84: 90–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.03.019>.
17. Demange MK, Sisto M, Rodeo S. (2014). Future trends for unicompartmental arthritis of the knee. *Injectables & stem cells*. *Clin. Sports Med.* [Internet].; 33: 161– 174. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.csm.2013.06.006>.
18. Jazrawi LM, Rosen J. (2011). Intra-articular hyaluronic acid: Potential treatment of younger patients with knee injury and/or post-traumatic arthritis. *Phys. Sportsmed.*; 39: 107–113. doi: 10.3810/psm.2011.05.1900.
19. Burianov OA, Omelchenko (2012). TM. DIART in the pathogenic treatment of osteoarthritis.; 3: 31–38. http://www.uf.ua/int/upload/Burianov_OA_Diart.pdf
20. Roos EM, Lohmander LS. (2003). The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): From joint injury to osteoarthritis. *Health Qual. Life Outcomes.*; 1: 1–8. doi: 10.1186/1477-7525-1-64
21. Hochberg MC. (2008). Mortality in osteoarthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*; 26.
22. Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, et al. (2000). A comparison of lower extremity muscle strength, obesity, and depression scores in elderly subjects with knee pain with and without radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.*; 27: 1937–1946.
23. Gouttebauge V, Inklaar H, Frings-Dresen M. (2014). Risk and consequences of osteoarthritis after a professional football career: A systematic review of the recent literature. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* p. 494–504.
24. Petrella RJ, Emans PJ, Alleyne J, et al. (2015). Safety and performance of Hydros and Hydros-TA for knee osteoarthritis: A prospective, multicenter, randomized, double-blind feasibility trial *Clinical rheumatology and osteoporosis. BMC Musculoskelet. Disord.*; 16: 1–9. <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-015-0513-6>
25. Woods C, Hawkins R, Hulse M, et al. (2003). The Football Association Medical Research Programme: an audit of injuries in professional football: an analysis of ankle sprains. *Br. J. Sports Med.* [Internet]; 37: 233–238. Available from: <http://bjsm.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bjsm.37.3.233>.
26. Murray IR, LaPrade RF, Musahl V, et al. (2016). Biologic Treatments for Sports Injuries II Think Tank- Current Concepts, Future Research, and Barriers to Advancement, Part 2: Rotator Cuff. *Orthop. J. Sport. Med.* [Internet]; 4: 2325967116636586. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546516634674>.
27. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. (2015). Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am. J. Sports Med.*; 43: 1575–1582. doi: 10.1177/0363546515582027
28. Leighton R, Åkermark C, Therrien R, et al. (2014). NASHA hyaluronic acid vs 4 methylprednisolone for knee osteoarthritis: A prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthr. Cartil.* [Internet]; 22: 17–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.009>.
29. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. (2005). Viscosupplementation for the 10 treatment of osteoarthritis of the knee. [Systematic Review] *Cochrane Musculoskeletal Group. Cochrane Database Syst. Rev.*; 2: 244. doi: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
30. Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A. (2014). Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.*; 22: 1986–1996. doi: 10.1007/s00167-013-2676-8.
31. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. (2011). Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis - meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* [Internet]; 19: 611–619. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>.
32. Zhang W, Robertson J, Jones AC, et al. (2008). The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* [Internet]; 67: 1716–1723. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2008.092015>.

ECOLOGY

RESEARCH OF ADSORPTION AFLATOXINS BY TECHNICAL LIGNIN

R. Z. Uridia, Ph.D., Candidate of biological sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia
N. G. Karkashadze, Ph.D., Candidate of chemical sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia
L. T. Tatiashvili, Ph.D., Candidate of chemical sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia
N. P. Tserodze, Ph.D., Candidate of chemical sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia
I. I. Mikadze, Ph.D., Candidate of chemical sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia
R. P. Tsiskarishvili, Ph.D., Candidate of chemical sciences, Iv. Javakhishvili Tbilisi State University, P. Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7703

ARTICLE INFO

Received: 24 September 2021
Accepted: 22 November 2021
Published: 30 November 2021

KEYWORDS

Aflatoxin, mycotoxin, technical lignin, adsorption.

ABSTRACT

Aflatoxins represent aggressive group of mycotoxins. They are really toxic, carcinogenic and dangerous for human health. There are mechanical, physical and chemical methods for their detoxification. Aflatoxins could be also neutralized by means of various adsorbents as well. We do some research work in the direction of aflatoxin adsorption by presence of lignin, which is quite affordable and gives an effective result.

Citation: R. Z. Uridia, N. G. Karkashadze, L. T. Tatiashvili, N. P. Tserodze, I. I. Mikadze, R. P. Tsiskarishvili. (2021) Research of Adsorption Aflatoxins by Technical Lignin. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7703

Copyright: © 2021 R. Z. Uridia, N. G. Karkashadze, L. T. Tatiashvili, N. P. Tserodze, I. I. Mikadze, R. P. Tsiskarishvili. 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. Alkaline lignins and lignosulfonated find a wide variety of applications. They are used as: dispersants (for carbon black, insecticides, herbicides, pesticides, clays, dyes, pigments, ceramic materials); emulsifiers, stabilizers and fillers (for soils, road surfaces, asphalt, waxes, rubbers, soaps, latexes, fire extinguishing foams); compounds that bind metals (in process water, agricultural micronutrient fertilizers). Lignin contains highly reactive hydroxyl groups.

Mycotoxins belong to one of the dominant group of biogenic poisons, which contaminates cattle food and worsens their nutritional value and quality. Humans and animals are poisoned when they consume these products. Mycotoxicosis have negative influence on endocrinal gland secretion, it weakens immune system and causes internal organ damages [1].

Increased import-export scale of wheat, the world climate changes, use of fungicide and pesticide, leads to 100 times increased formation of mycotoxins and to the cattle food saturation with various mycotoxins. At the end, all of these leads to human and animal health disorders and the general economic situation. Mostly *Fusarium* and *Aspergillus* are the types of fungus, which pollute the cattle food. They correspondingly produce quite aggressive mycotoxins T-2 and aflatoxin B-1 [2,3].

Recently, all the effort is directed to the developing of fast methods of analysis of mycotoxins, which allows us to diagnose the samples as we collect them. It is obvious, that the immuno- and immuno-ferment analysis are the best for these purposes, because they give opportunity to visualize the results.

Aflatoxin B-1 and other toxins of this group bond irreversibly with protein molecules in the liver and produce DNA adducts (excepting Aflatoxin B-1-lizine in albumin molecule).

Objects, that have herbal, animal, microbiological and mineral origins and are used to produce food products, are considered as consumer raw materials.

Main ways of pollution are the following:

- Agricultural crops and livestock products pollution with pesticides, which are used to protect the plants and animals from pests.
- Violation of hygienic norms while using plant fertilizer.
- Frequent use of unauthorized supplements in plant and animal feeding process, such as: various preservatives, paints, growth stimulating and therapeutic-preventive supplements.
- Migration of toxic substances in food products: raw, food equipment, tableware, inventory and unauthorized polymers, usage of rubber and metal wrapping.
- Violation of food producing and preserving sanitary rules.
- Food product pollution from the environment with toxic substances and radionuclides: atmosphere, soil and water reservoir.

Mold fungus produce mycotoxins, causing decrease the sanitary quality of consumer raw materials. These mycotoxins are especially dangerous substances. When raw and food products are polluted, they get in the human and animal body and lead to different kinds of poisoning, which cause specific disease – mycotoxicosis. Besides, some mycotoxins are carcinogenic [4,5].

More than 250 various species of microscopic fungi are known, which produce more than 100 various toxic metabolites.

From the above-mentioned spectrum, aflatoxins represent one of the most aggressive and dangerous group of mycotoxins, which have strong carcinogenic characteristics. Aflatoxins are derived from two stains of species: *Aspergillus Flavus* (Link) and *Aspergillus Parasiticus* (spare). Above mentioned funguses belong to mesophilic microscopic order. They have the capability to develop at 6-8°C.

Among the genius of *Aspergillus* fungi, there are separate group of aflatoxins, which has similar chemical structure. It is established, that they are sensitive to the action of oxidation reagent. Aflatoxins are soluble in moderate polar solvent, such as: acetone, chloroform, dichloromethane, dimethyl sulfoxide, ethanol, isopropanol, and etc. and insoluble in diethyl ether. In pure form, they are sustainable during the warm up in the air (Melting Point: 268-269°C). They degrade easily in polar solvents under light. They are preserved in benzene and chloroform in dark environment for several years [6, 7, 8].

Four groups of aflatoxins are identified (B-1, B-2, G-1, G-2), which differ from each other with some characteristics and the level of toxicity. B-1 and B-2 aflatoxins are produced in the cell of *A. Flavus*, while G-1 and G-2 – in the cell of *A. Parasiticus* [9].

A significant amount of high toxicity and carcinogenic aflatoxins are discovered in main food product all over the world. This made necessary to develop the methods of detoxification for raw, food products and corm.

The methods of aflatoxin detoxification are: mechanical, physical and chemical. The method of mechanic detoxification lies in removing of polluted raw material with manual and electro-colorimetric distinguishing methods. The physical method lies in material thermal processing with autoclave, ultraviolet radiation and ozonation. The chemical method lies in material treatment with strong oxidants [10].

Every single one of the above mentioned methods have its flaws. Mechanical and physical processing are not highly effective, while chemical processing causes degradation of not just aflatoxins, but beneficial nutrients as well.

The usage of various adsorbents is very effective for protecting vegetables and wheat raw materials, consumer and raw foods, various dry fruits, breads and confectionary from aflatoxins. The special advantage of adsorption method is its availability and effectiveness [11,12]. Aflatoxin adsorbents are divided in several groups: mineral, carbon containing, polysaccharide, and mixed.

Research. The work was conducted in the following sequence: purifying the filtrate, preparing the standard solutions, identifying aflatoxin and quantitative analyze. The objective of our work was to determine the quantitative and qualitative analyse of aflatoxins derived from genus *Aspergillus*. We were observing adsorption of aflatoxins by the sulfate lignin parallel to microorganisms' growth phase. The following method have been used: Potato was artificially infected by the microorganisms from the genus *Aspergillus*. Accordingly, once per week during 9 weeks, sulfate lignin was analyzed and humidity was determined. Aflatoxins were determined with thin layered chromatography and quantitative analyze was determined [13]. The dehydrated Na₂SO₄ was placed on a glass filter on chromatographic column and silicagel-chlorophorm suspension was added on the formed layer. After the sedimentation were carefully transfared the dehydrated Na₂SO₄ in the column. Exceed amounts of chlorophorm was expelled from faucet and we were putting the sample momentarily and slowly. The vial walls were washed with chloroform, which was transferred to the column. Once the liquid level was equal to the upper layer of Na₂SO₄, we carefully added a chloroform and methanol solution (97:3) in portions. The waste was washed 3 times. These extracts were combined and evaporated to dry weight. The remaining waste was dissolved in chloroform and thin layer chromatography was performed. The aflatoxin was identified by the method of fluorescence. Its quantitative determination was evaluated due to fluorescence intensity of aflatoxin spots in extracts. It was calculated in the certain amount of time. Peak height (h) was determined with the following formula:

$$C = \frac{V1 \cdot V3 \cdot V5 \cdot m(st)}{V2 \cdot V4 \cdot V6 \cdot M \cdot h(st)} \cdot K (0.01)$$

Research results. Fungus from the genus *Aspergillus*, which was artificially entered to the potato, created toxin, for which the peak during chromatography was 22.8 ± 4.7 mm. The results for calculation aflatoxin concentration are 0.0021±0.0007 mcg/l. Simultaneously, sulfate lignin was processed with the solvent system, where the concentrated toxin was elevating weekly and humidity was determined in parallel. The results are displayed in the table 1 figures (1 and 2).

Table 1. Results of representatives of *Aspergillus* genus

Weeks	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Humidity on sulfate lignin (g, %)	2.12 ≈4	1.77 ≈3	1.14 ≈2	2.85 ≈4	3.44 ≈5	4.65 ≈7	6.72 ≈9	7.42 ≈10	8.52 ≈11
Toxin quantity (mcg/l)	0.0021	0.0025	0.0032	0.0046	0.0054	0.0063	0.0068	0	0

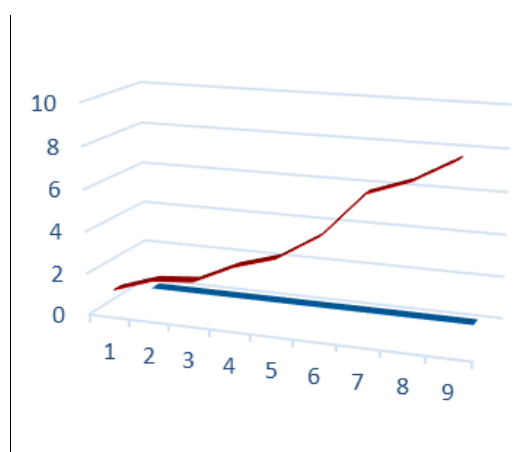


Fig. 1 Quantitative analysis of aflatoxins and moisture according to the growth phase of the microorganism

Results have shown that humidity was elevating during the 8 week period and simultaneously the quantitative indicator of the toxin was elevating. The humidity elevation was continued in the following weeks, while the quantitative indicator of the toxin was decreased. Above-mentioned issue

requires further research in this direction. Research results showed, that sulfate lignin is distinguished with high quality of toxin adsorption. Especially high ability of assimilation was revealed in microorganism exponential growth phase.

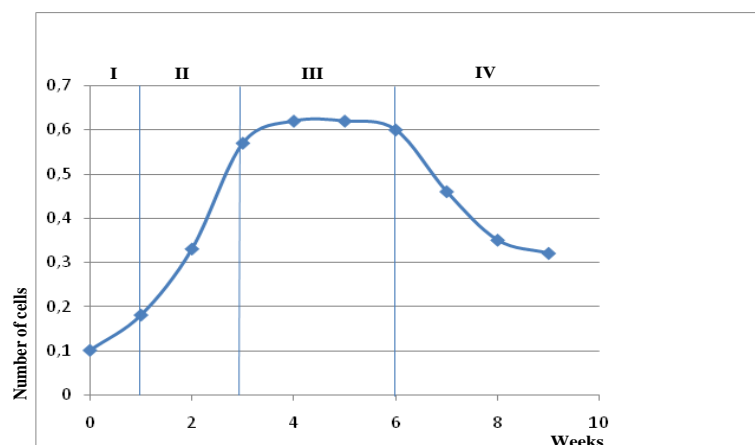


Fig. 2. *Aspergillus* growth phase (I-Lag-phase; II-Exponential phase; III-Stationary phase; IV-decline phase)

Conclusions. Mineral adsorbents consist minerals mined in different places such as: bentonite, montmorillonite, zeolite and etc. Mixed groups are those, that could be consisted as source of minerals, organic components and mold inhibitors. Considering the above mentioned factors and its topicality, our work is conducted to develop technical, sulfate free lignin from the sawdust, to use it for aflatoxin adsorption in the future. Among the solutions used for aflatoxin detoxification, we choose adsorbent produced on sawdust base – technical lignin, which stands out with its low cost and high effectivity. Sulfate lignin is brown powder in the dry condition. The particle size of such lignin varies between 10 mcm – 5 mm. Sulfate lignin is considered as nontoxic compound, which is used as wet paste. It's not flammable. Examples of sawdust are coniferous, deciduous and their mixture. Considering the urgency of the matter and the factors mentioned above, a number of works are underway, to obtain technical sulfate lignin for subsequent use in the adsorption of aflatoxins.

REFERENCES

1. Кузнецов А.Ф., Ветеринарная микология, СПб, 2001, 416 с.
2. Нечаев А.П., Кочеткова А.А., Траубенберг Ц.Е., Пищевая химия: учебник для студентов вузов, обучающихся по направлениям: "Технология продуктов питания", 2004, 640с.
3. Goma A.I, Khan S.A, Toledano M.B et al. (2008). Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. World Journal Gastroenterol, 14:4300-4308. doi: 10.3748/wjg.14.4300 PMID:18666317;
4. Юсупов Р.Х., Толмачева Т.А., Юсупова Г.Г., Сырье для хлебопекарного и кондитерского производства и методы его улучшения: моногр. Челябинск, 2004, 156 с.
5. Юсупова Г.Г., Цугленок Г.И., Толмачева Т.А. Экологический метод обеззараживания сырья, используемого в хлебном и кондитерском производствах. Матер. науч.-техн. конф. Челябинск: Челябинский государственный агроинженерный университет, 2003, с. 223-238
6. Мишина Н.Н., Абдулина Ч.Ч., Изучение влияния энтеросорбентов на основе лигнина при смешанном Т-2 и афлатоксикозе. Достижения молодых ученых в производство: матер. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов, Казань, 2008, с. 70-72
7. Stern M.C., Umbach D.M., et al. (2001). Hepatitis B, aflatoxin B (1), and p53 codon 249 mutation in hepatocellular carcinomas from Guangxi, People's Republic of China, and a Meta-analysis of existing studies. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 10: 617 – 625. PMID: 11401911
8. Егоров Л.Е., Чеснокоева Р.Н., Давтян М.Д., Микосорб снижает токсичность корма. Птицеводство, 2004, с. 29-30
9. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф., Ароматические амины. Биологические эффекты токсических соединений, 2003, с. 23-25
10. Даминов Р., Энтеросорбент „Полисорб ВП“. Птицеводство, 2004, с. 30 с.
11. Якимова Б.А., Бурова А. И., Цеолитсодержащие породы Татарстана и их применение, Казань, издательство "Фен" АН РТ, 2001, с. 176;
12. Чудаков М.И., Промышленное использование лигнина, М., 1983, с. 200;
13. Методические указания по обнаружению, идентификации и определению содержания афлатоксинов в продовольственном сырье и пищевых продуктах с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. МЗ МУ 4082-86 20.03.86.

CHEMISTRY

COMPREHENSIVE METHODOLOGY FOR INVESTIGATION OF MIDDLE FRACTIONS OF PETROLEUM

Natela Khetsuriani, Doctor, Head of the Petroleum Chemistry laboratory, Chief Research Worker, TSU, Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Laboratory of Petroleum Chemistry, Tbilisi, Georgia

Elza Topuria, PhD, Chief research worker, TSU, Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Laboratory of Petroleum Chemistry, Tbilisi, Georgia

Irina Mchedlishvili, MS, Scientific worker, TSU, Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Laboratory of Petroleum Chemistry, Tbilisi, Georgia

Tamar Shatakisvili, MS, Scientific worker, TSU, Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Laboratory of Petroleum Chemistry, Tbilisi, Georgia

Maka Kopaleishvili, MS, Scientific worker, TSU, Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry, Laboratory of Petroleum Chemistry, Tbilisi, Georgia

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30112021/7704

ARTICLE INFO

Received: 15 September 2021

Accepted: 22 November 2021

Published: 30 November 2021

KEYWORDS

Petroleum, saturated hydrocarbons, thermal diffusion, thiourea adduction, GC/MS, isoprenoids, polycycloalkanes.

ABSTRACT

A methodology has been developed for separation and identification of hydrocarbons of middle 250-350°C fractions of Taribani and Mirzaani petroleum (Georgia) in order to determine their individual hydrocarbon composition. The middle fractions of petroleum are difficult to study objects due to the huge variety of hydrocarbon isomers present in them. The methodology includes the following complex of physical and chemical methods for processing of petroleum: distillation, dearomatization by adsorption chromatography, thorough separation of isoalkanes from cycloalkanes using three stages thermal diffusion, processing of the obtained concentrates with thiocarbamide. To determine the individual composition of the fractions, instrumental methods of gas-liquid chromatography analysis on capillary columns, MS and GC/MS were used. The developed methodology has been successfully applied to the separation of paraffinic, isoparaffinic and cycloparaffinic hydrocarbons and to determine molecular composition of the middle fractions. Separation of isomers from the concentrates obtained by way of thermal diffusion fractions of Taribani and Mirzaani petroleum was achieved and a number of isoprenoids of C11-C23 composition were identified, in thiocarbamide concentrates there were polycyclic alkanes of C11-C16 composition, and in filtrates - relict, polymethyl-substituted decalins of C14-C16 composition.

Citation: Natela Khetsuriani, Elza Topuria, Irina Mchedlishvili, Tamar Shatakisvili, Maka Kopaleishvili. (2021) Comprehensive Methodology for Investigation of Middle Fractions of Petroleum. *World Science*. 10(71). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30112021/7704

Copyright: © 2021 Natela Khetsuriani, Elza Topuria, Irina Mchedlishvili, Tamar Shatakisvili, Maka Kopaleishvili. 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. The in-depth study of the hydrocarbon composition of petroleum provides an opportunity to improve rational schemes for processing black gold into valuable oil products. Intensive development of physical and chemical methods of analysis since the 60th years of the last century, especially of instrumental technology (gas-liquid chromatography, mass spectrometry, NMR spectrometry on ¹³C nuclei, chromatography-mass spectrometry, etc.) and their use in scientific petrochemical experiments significantly increased the reliability of the data obtained and greatly

increased the level of our knowledge about the composition and structure of petroleum. The widespread introduction of research technology into practice has made it possible to conduct research at the molecular level. Thanks to highly effective instrumental technology, many structural groups and individual compounds of petroleum have been studied quite fully by now. Most of researchers working in the field of petrochemistry use methods of conventional traditional mass-spectrometry.

However, until recent times without preliminary separation of petroleum into fractions it was practically impossible to carry out studies of both group structure and molecular composition of these fractions. The main task of mass spectrometry in petroleum chemistry today is qualitative and quantitative component analysis of complex mixtures of organic compounds of various origin [1].

Systematic studies of Georgian petroleum began in the 30th years of the last century and as a result of many years of work the presence of all known types of petroleum was established in the country. Their characteristic feature is low sulfur content (<0.3%); they mainly relate to paraffinic, low-tar type of petroleum with a high yield of light fractions and, in this respect, they are valuable raw material for chemical processing and petrochemical synthesis [2].

Purpose of the study. The purpose of this work was to develop a comprehensive methodology for separation and study of concentrates of structurally homogeneous groups of saturated hydrocarbons from middle 250-350°C fractions of petroleum – Taribani and Mirzaani deposits from the main petroleum and gas region of Eastern Georgia – and to obtain maximum information about the individual hydrocarbon composition of these fractions. The 8th and the 10th fractions (naphthenic concentrates) of the three stage TDF separation and the thiocarbamide extract of the 10th TDF fractions were studied. The research data on chemical composition and type of the investigated crude oils are of scientific and practical interest from the point of view of rational development of Georgian petroleum as valuable chemical raw material and for solving various problems of petroleum geochemistry.

Experimental part. Petroleum under investigation belongs to petroleum deposits located in Eastern Georgia, in the Shiraki valley, close to each other. They belong to the Tertiary period, have different depths of occurrence and ages of the host rocks. The Taribani petroleum was taken from the sediments of the upper Sarmatian of the Eldar suite (well #18) at a depth of 2723–2748 m; and Mirzaani petroleum – from the sediments of the Lower Pliocene (well #73) from a depth of 1460 m. The first of them is highly paraffinic (6%) petroleum, and the second one belongs to the naphthenic aromatic type. The characteristics of the Taribani and Mirzaani petroleum are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of petroleum from Taribani and Mirzaani deposits

Characteristics	Name of petroleum deposit	
	Taribani, well #18	Mirzaani, well #73
Depth of bedding, m	2723	1460
Density at 20°C, kg/m ³	858.0	918.4
Tars and asphaltenes, mass %	6.8; 5.9	16.07; 6.8
Sulfur, %	0.25	0.45
Composition of fraction, mass %		
Boiling point, °C	85.0	90.0
B.p. - 100	7.3	5.0
100 – 150	8.7	7.0
150 – 200	6.0	9.0
200 – 250	11.5	10.7
250 – 350	13.0	14.0
Carbon content in structural fragments (%) according to IR spectroscopy		
Aromatic - C _A	20.0	34.0
Paraffinic - C _P	58.9	15.5
Naphthenic - C _N	22.0	50.5
Content of hydrocarbon classes, mass %		
Aromatic hydrocarbons	22.0	58.0
Paraffin–cycloparaffin hydrocarbons	78.0	42.0

To study the individual hydrocarbon composition of the middle fractions 250-350°C of the studied petroleum a complex of modern methods of separation and research was used in order to achieve greater differentiation by type of molecular structure of complex hydrocarbon mixtures, and

thereby to ensure high and reliable efficiency of methods for their analysis. The developed technique included the following stages: distillation, dearomatization by adsorption chromatography on silica gel, thermal diffusion (TDF) separation of paraffinic (PCP) and iso-paraffin-cycloparaffin (ICP) fractions, reactions of formation of thiocarbamide complexes with polycycloalkanes. The main research and identification methods were GLC (gas-liquid chromatography), MS (mass spectrometry) and GC/MS (gas chromatography/mass spectrometry) which, due to combination of analytical capabilities of MS and GLC and being the most highly sensitive and not requiring preliminary isolation of individual substance, is widely used in the practice of crude oil researches [3, 4].

Main attention was paid to the thermal diffusion (TDF) separation, because it is almost the only method that allows successful solving of the problem of separation isoparaffins from cycloparaffins and the latter ones by the degree of their cyclicity. In this study large 1500 cm/50 ml and micro 120 cm/3-4 ml TDF columns were used. The columns of the original construction were designed and prepared in the laboratory of Petroleum Chemistry of the Petre Melikishvili Institute of Physical and Organic Chemistry. Microcolumns of Melpolder's column type were made of stainless steel, had a spiral in the annular space and a minimum gap width between the tubes (0.01-0.03 mm). They are characterized with high separating ability. Their efficiency in separating of cis-trans decalines is maximal $S = 99\%$ during 8-10 hours of operation at 90°C [5, 6].

For the purpose of TDF separation of these fractions, aromatic hydrocarbons were removed from them by adsorption chromatography of the original and dearomatized paraffin-cycloparaffin fractions. Characteristics of these fractions are given in Tables 2 and 3.

Concentration of certain groups of saturated hydrocarbons (PCP) from 250-350°C fractions (n_D^{20} 1.4495 and 1.4536 for Taribani and Mirzaani petroleum, respectively) was carried out by three-stage TDF separation. It was taken into account that at the additional stage simultaneously with separation of n-paraffins from the initial fraction the process of separation of isoparaffins from cycloparaffins should have proceeded in part. Conditions of the first stage separation - 70 hours, temperature of the hot wall - 100°C and of the cold wall (5°C), the mixture of the 10th fractions from parallel experiments was subjected to the second stage of separation.

Table 2. Characteristics of 250-350 °C fractions of Taribani and Mirzaani petroleum

Name	Petroleum fractions, °C	
	Taribani	Mirzaani
Fraction yield, mass %	13.0	14.0
Refractive indices, n_D^{20}	1.4500	1.4602
Density at 20°C , kg/m^3	805.2	878.4
Carbon content in structural fragments, %		
Aromatics - C_A	14.3	45.4
Paraffins - C_P	71.2	8.0
Naphthenic - C_N	14.5	46.6
Content of aromatic hydrocarbons, mass %	14.0	44.0
Content of n-paraffins, mass %	65.0	10.0

Table 3. Characteristics of saturated hydrocarbons (PCP and ICP) from 250-350°C fractions of Taribani and Mirzaani petroleum

Tetracycloalkanes	250-350°C fraction of petroleum	
	Taribani	Mirzaani
Structural-group composition of paraffin-cycloparaffin (PCP) hydrocarbons, in % (according to mass-spectra)		
Paraffines	65.0	50.0
Monocycloalkanes	6.0	23.0
Bicycloalkanes	12.0	15.0
Tricycloalkanes	9.0	8.0
Tetracycloalkanes	8.0	4.0
Isocycloparaffin-cycloparaffines (ICP)		
Yield of fraction, (mass %)	15.0	10.0
Refractive indices, n_D^{20}	1.4500	1.4705
Density at 20°C , kg/m^3	799.0	875.0

Second stage of separation lasted for 95 hours, temperature of the hot wall was 160°C and of the cold wall – 5°C, the 10th fraction was subjected to the third stage of separation. Third stage of separation lasted for 95 hours, the temperature of the hot wall was 170°C, the temperature of the cold one – 5°C. The separation effect was quite high. The refractive index changed significantly during the process: if the initial fraction in case of Taribani oil had $n_D^{20} = 1.4500$, then at the end of the process it was 1.5160. In case of Mirzaani petroleum the initial n_D^{20} was 1.4705 and at the end of process n_D^{20} was 1.5205.

Separation efficiency could be well traced at the chromatograms of fractions according to stages. Chromatographic analyses were carried out on a capillary column (40m x 0.25mm, Apiezon L, linear programming of temperature from 130°C with a speed of 3°/min). The obtained results show that in the course of separation at the 1st stage n-paraffins were gradually removed from the initial fraction, occupying the upper positions in the column; then, at 2nd and 3rd stages the same positions were occupied by isoparaffins, surrendering the bottom of the column to cycloparaffins, which were located in lower fractions according to the degree of their cyclicity. On Figures 1 and 2 two chromatograms are shown, which demonstrate a significant change in the composition of the PCP fraction in the process of TDF separation: (Fig.1. n-paraffins separated from PCP fraction 250-350°C of Taribani crude oil – the 10th fraction from 1st stage of separation, showing a pattern of normal petroleum paraffins from C₁₁, with only minor traces of isoparaffinic and isoprenoid hydrocarbons; there is almost no naphthenic background here; Fig.2. – the 10th fraction from 3rd stage of separation denoted by the presence of a very high naphthenic background, indicating a high concentration of polycycloalkanes in it.

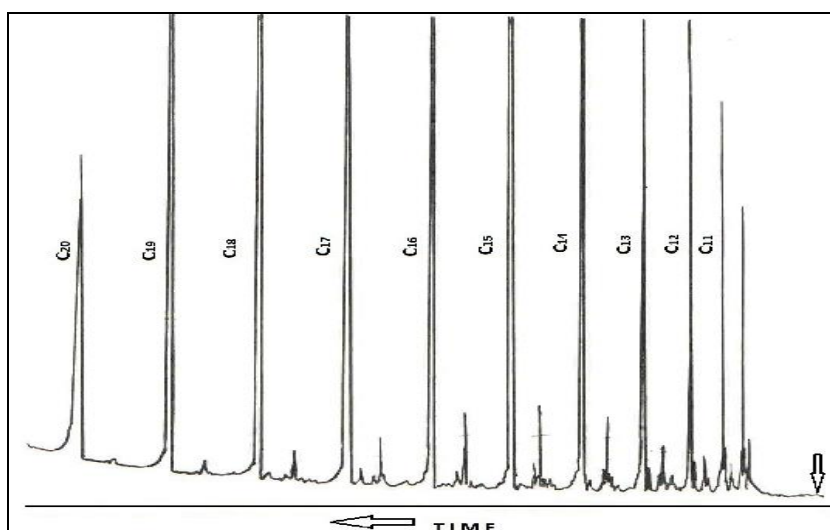


Fig. 1. Chromatogram of the 10th fraction from the 1st stage of separation of PCP obtained from the 250-350°C fraction of Taribani petroleum

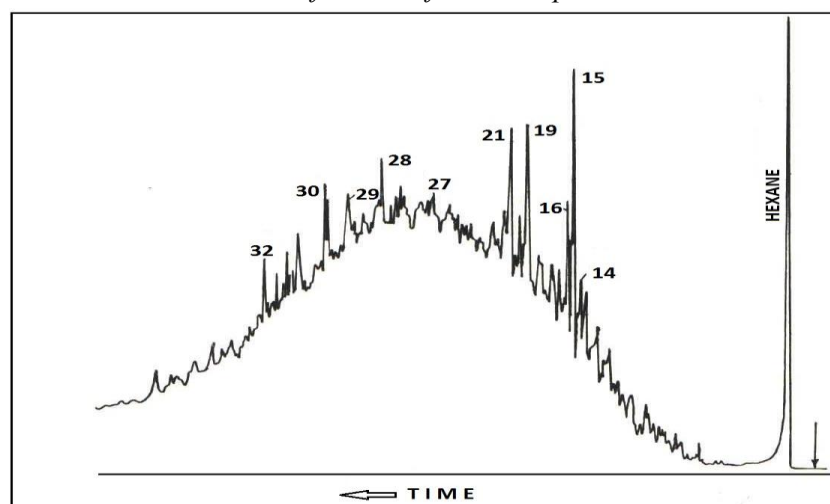


Fig. 2. Chromatogram of the 10th fraction of the TDF separation of PCP obtained from the 250-350°C fraction of Taribani petroleum. Capillary column – 60 m x 25 mm, Apiezon L, linear programming of the temperature from 100°C with a speed of 2°C/min

To assess the group composition of samples obtained during stage-by-stage separation, as well as the TDF fractions at all stages of the process, the MS method was widely used, which made it possible to track the degree of concentration of polycycloalkanes. The analysis was carried out on LKB-2091 device at ion source temperature of 250°C and ionizing electron energy of 70 eV.

As it was already mentioned, the characteristics of the saturated fractions are given in Table 3, and the results of the analysis of the group hydrocarbon composition of naphthenic concentrates (of the 10th fractions), obtained also by the MS method, are shown in Table 4.

Table 4. Group structure composition of naphthenic concentrates (determined by mass-spectrometry method)

Polycyclic naphthenes	Content of naphthenic concentrates, mass %	
	Taribani	Mirzaani
	250-350°C	250-350°C
Monocyclic	-	-
Bicyclic	3	8
Tricyclic	18	42
Tetracyclic	50	31
Pentacyclic	24	18
Hexacyclic	5	1

The data in Table 4, as well as the data of refractive indices, chromatograms and mass-spectra of TDF fractions confirm that narrow > 90% concentrates of polycyclic naphthenes were obtained from saturated hydrocarbons of the middle fractions of the studied crude oils, containing mainly tri-, tetra- and pentacycloalkanes of fractions 250–350°C.

The TDF concentrates (the 8th and the 10th) were subjected to the extraction crystallization by reaction with thiocarbamide 1: 1 (as a solvent was used benzene); treatment was carried out for 25-35 hours at 6°C. The reaction with thiocarbamide led to concentration in the extract mainly of polycycloalkane hydrocarbons, the cross sections of the molecules of which corresponded to the size of the inclusion channel formed by thiourea [6]. In favor of the homogeneity of the composition of the extracts is the fact that out of 70 compounds almost all are isomers of only a few groups of polycycloalkanes with molecular weights of 150, 164, 176, 178, 190, 202 and 204 [7].

Chromatograms of TDF concentrates were remarkable by a very complex composition, representing, in essence, a continuous "hump" (Fig. 2, Taribani petroleum). The presence of a high background complicates the qualitative interpretation of chromatograms using the GC/MS method. Chromatograms of thiocarbamide extracts were much simpler in composition, individualized and the naphthenic background in them was significantly reduced (Fig. 3, Taribani petroleum), although the presence of high peaks above the chromatographic background in the case of TDF concentrates made it possible to subject the samples to study by GLC and GC/MS analysis.

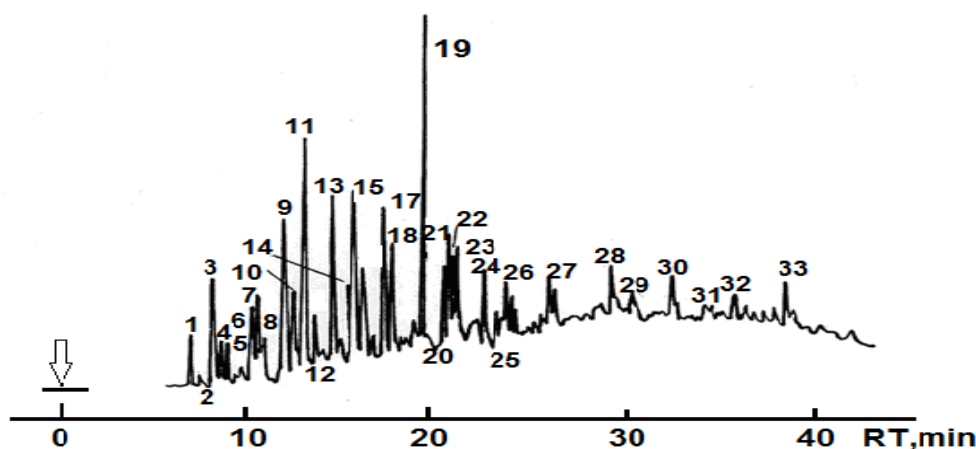


Fig. 3. Chromatogram of the thiocarbamide extract, separated from the naphthenic concentrate (the last 10th fraction from the 3rd stage) of the 250-350°C fraction from Taribani petroleum. (Capillary column 40 m x 0.25 mm, Apiezon L, linear programming of temperature from 130°C with the speed of 3°C/min)

Conclusions. In all studied samples, based on the analysis of the obtained mass spectra certain series of saturated hydrocarbons of the C₁₁-C₁₆ composition were found. Interpretation of these spectra, comparing them with the mass spectra of the model analogues, as well as with known petroleum hydrocarbons, in combination with chromatographic retention indices, made it possible to identify most of them:

- In the 8th concentrate obtained after thermal diffusion the presence of C₁₁-C₂₂ isoprenoides is determined: 1 – undecane 2,6-dimethyl-(C₁₃); 2 – dodecane 2,6-dimethyl-(C₁₄); 3 – dodecane 2,6,10-trimethyl-(C₁₅); 4 – tridecane 2,6,9 trimethyl-(C₁₆); 5 – tetradecane 2,6,10-trimethyl-(C₁₇); 6 – pentadecane 2,6,10-trimethyl-(C₁₈); 7 – pristan-(C₁₉); 8 – pristan-(C₂₀); 9 – heptadecane 2,6,10,15-tetramethyl-(C₂₁); 10 – octadecane 2,6,10,15-tetramethyl-(C₂₂); 11 – nonadecane 2,6,10,15-tetramethyl-(C₂₃).

- In filtrates of thiocarbamide extracts of the 10th concentrates obtained by TDF the relict type bicyclic hydrocarbons of C₁₄-C₁₆ composition are identified, the polymethylsubstituted decalins: 1,1,2-trimethyldecaline; 1,2,3,7,7-pentamethyldecaline; 1-(2-methylhexyl)perhydroindane; cis-1,3,7,7-tetramethyltrans-bicyclo-/4,4,0/decane; trans-2,3,3,7,7-pentamethyltrans-bicyclo-/4,4,0/decane; 1,3,3,7,7-pentamethyltrans-bicyclo/4,4,0/-decane; cis-2,2,3,7,7-pentamethyl-trans-bicyclo-/4,4,0/decane; trans-cis-1,2,3,7,7-pentamethyltrans-bicyclo/4,4,0/decane; 1,3,7,7-tetramethyl-2-ethyl-transbicyclo /4,4,0/decane.

- In thiocarbamide thiocarbamide extracts 42 polycycloalkane hydrocarbons are identified: tricycloundecanes, C₁₁; tricyclododecanes C₁₂, tricycle-tridecanes C₁₃, tricyclodecanes –C₁₁-C₁₄-adamantanes tetracyclododecanes C₁₂, tetracyclotridecanes C₁₃, tetracyclotetradecane C₁₄-C₁₆, pentacyclotetradecanes C₁₄-C₁₅-diamantanes.

Application of the method for isolation of polycycloalkanes of certain groups from crude oil, including distillation, liquid adsorption chromatography, thermal diffusion separation, thiocarbamide extraction, proved to be sufficient for successful determination of petroleum polycyclic naphthenes at a molecular level in the middle fractions of Georgian oils by means of traditional GC/MS.

REFERENCES

1. Lebedev A. T. Масс-спектрометрия для анализа объектов окружающей среды. 2013, Москва, ТЕХНОСФЕРА, 631с. ISBN 978-5-94836-363-9.; ISBN 978-1-906799-12-0 (eng.)
2. Khetsuriani N.T., Tsitsishvili V.G., Topuria E.N., Chkhaidze M.N., Mchedlishvili I.J. Chemical Typification and Genetic Criteria for the Composition of Georgian Petroleum. World Science RS Global, #5(57), Vol.1, 2020. pp.35-43. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws., ISSN 2413-1032.
3. E. Topuria, E. Lekveishvili, N. Khetsuriani, I. Edilashvili. (2007) Investigation of Hydrocarbon - type content of middle and high-boiling fractions of Georgian oils by mass- and chromato-mass-spectrometry methods. Mass-spectrometry, volume 4, #3, pp. 197–226.
4. James G. Speight. Handbook of Petroleum Analysis. First published: February 2015, 368 pages. ISB 978-1118369265. DOI: 10.1002/9781118986370
5. Topuria E.N., Khetsuriani N.T., Edilashvili I., Usharauli E.A, Goderdzishvili K. (2005) 200-250°C Oil Fractions Naphtene and Isoparaffin Hydrocarbons Separation by Thermal Diffusion Method. Georgia Chemical Journal, 5(5), pp.459-463.
6. Patent NU 1598 (ID # 11168/02), 29.09.2014.
7. Topuria E.N., Khetsuriani N.T., Lekveishvili E.G., Mchedlishvili I.J. (2009), Thiocarbamide Extraction of C₁₀-C₁₆ Polycyclic Naphthenes from the Oils, Georgian Chemical Journal Georgian Chemical Journal, 9 (6), pp. 521–524.

WORLD SCIENCE

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

№ 10(71)
November 2021

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 25.11.2021. Appearance 30.11.2021.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2021

Numer KRS: 0000672864

REGON: 367026200

NIP: 5213776394

<https://rsglobal.pl/>