

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

No 5 (122) Май 2005

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 5 (122), 2005**

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ-НЬЮ-ЙОРК**

**“Georgian Medical News”** is a Georgian-Russian-English-German monthly journal and carries original scientific articles on medicine and biology, which are of experimental, theoretical and practical character.

**“Georgian Medical News”** is a joint publication of GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.). It is listed in the catalogue of The Central Scientific-Medical Public Library of Russian Federation and world-wide catalogues: *“Ulrich’s International Periodicals Directory”* and *“Medical and Health Care Serials in Print”*. Articles from the bulletin are under review of *scientific and technological informative journal of the Russian Academy of Sciences*.

**“Georgian Medical News”** - ежемесячный научно-медицинский рецензируемый журнал, в котором на русском, английском и немецком языках публикуются оригинальные научные статьи экспериментального, теоретического и практического характера в области медицины и биологии, статьи обзорного характера, рецензии; периодически печатается информация о проведенных научных мероприятиях, новшествах медицины и здравоохранения.

**“Georgian Medical News”** является совместным изданием с Международной Академией Наук, Образования, Искусств и Естествознания (IASEIA) США.

**“Georgian Medical News”** входит в каталог Государственной Центральной научно-медицинской библиотеки Российской Федерации и Всемирные каталоги *Ulrich’s International Periodicals Directory* и *Medical and Health Care Serials in Print*. Статьи из журнала реферируются в реферативном журнале *Всероссийского института научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН)* и хранятся в его базе данных по медицине.

**“Georgian Medical News”** - არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, რომელშიც რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინისა და ბიოლოგიის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

**“Georgian Medical News”** წარმოადგენს ერთობლივ გამოცემას აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიასთან (IASEIA) ერთად.

**“Georgian Medical News”** შესულია რუსეთის ფედერაციის სახელმწიფო ცენტრალური სამეცნიერო ბიბლიოთეკის კატალოგსა და საერთაშორისო კატალოგებში *“Ulrich’s International Periodicals Directory”* და *“Medical and Health Care Serials in Print”*. ჟურნალში გამოქვეყნებული სტატიები რეფერირდება *რუსეთის მეცნიერებათა აკადემიის სამეცნიერო და ტექნიკური ინფორმაციის ინსტიტუტის* რეფერატულ ჟურნალში და ინახება მედიცინის მონაცემთა ბაზაში.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал Агентства  
медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной Академии Наук, Индустрии,  
Образования и Искусств США.  
Издается с 1994 г. Распространяется в СНГ, ЕС и США

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Нелли Антелава, Тенгиз Ахметели, Лео Бокерия, Николай Гонгадзе,  
Палико Кинтрая, Теймураз Лежава, Джиянлуиджи Мелотти, Караман Пагава,  
Николай Пирцхалаишвили, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,  
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Михаил Бахмутский (США), Владимир Бахуташивили (Грузия),  
Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия),  
Георгий Камкамидзе (Грузия), Паата Куртанидзе (Грузия),  
Вахтанг Масхулия (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 93 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 380077, Тбилиси, ул.Асатиани 7, IV этаж,  
тел.: 995(32) 39 37 76, 995(32)22 54 18,394782,

Fax:+995(32)225418, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@aol.com](mailto:nikopir@aol.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 8(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

Nelly Antelava, Tengiz Akhmeteli, Leo Bokeria, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraya, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Paghava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

Michael Bakhmutsky (USA), Vladimer Bakhutashvili (Georgia), Alexander Głnning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), David Elua (USA)

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 4<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 380077

Phone: 995 (32) 39-37-76  
995 (32) 22-54-18  
995 (32) 39-47-82  
Fax: 995 (32) 22-54-18

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

D. & N. COM., INC.  
111 Great Neck Road  
Suite # 208, Great Neck,  
NY 11021, USA

Phone: (516) 487-9898  
Fax: (516) 487-9889

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)  
[www.viniti.ru](http://www.viniti.ru)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанная через полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра. Используемый компьютерный шрифт - **Times New Roman (Кириллица)**, размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должна быть приложена дискета со статьёй. Файл следует озаглавить латинскими символами.

2. Размер статьи должен быть не менее пяти и не более десяти страниц машинописи, включая указатель и резюме.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и аспекты их обсуждения.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи.** Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

5. Фотографии должны быть контрастными и обязательно представлены в двух экземплярах. Рисунки, чертежи и диаграммы следует представлять четко выполненные тушью; фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении.

На обороте каждого рисунка карандашом указывается его номер, фамилия автора, сокращённое название статьи и обозначаются верхняя и нижняя его части.

Подписи к рисункам составляются обязательно на отдельном листе с указанием номеров рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в статье обязательно вместе с инициалами, иностранных - в иностранной транскрипции; в скобках должен быть указан соответствующий номер автора по списку литературы.

7. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический указатель основных по данному вопросу работ, использованных автором. Следует указать порядковый номер, фамилию и инициалы автора, полное название статьи, журнала или книги, место и год издания, том и номер страницы.

В алфавитном порядке указываются сначала отечественные, а затем иностранные авторы. Указатель иностранной литературы должен быть представлен в печатном виде или написан от руки четко и разборчиво тушью.

8. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

9. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском и русском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректурa авторам не высылается, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials).

With computer-printed texts please enclose a diskette carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume, must be at least 5 pages and not exceed the limit of 10 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles. Tables and graphs must be headed.

5. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper.

In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

6. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

7. Each original article must have in its closing a list of source materials used by the author, which must include only the basic works on the given issue, numbered in succession, with indication of the last names and first and middle initials of the authors, names of periodicals, titles of the articles or books, place and year of edition, volume and page numbers.

List first the native authors, and then the foreign ones alphabetically. The index of foreign literature must be typed, computer-printed or legibly hand-written in Indian or black ink.

8. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

9. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

10. Articles must have a short (half page) abstract in English and Russian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დავიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 5 გვერდზე ნაკლებსა და 10 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეს ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს. ცხრილები, გრაფიკები – დაასათაურეთ.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული და ტუშით შესრულებული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით. თითოეული სურათის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნეთ მისი ნომერი, ავტორის გვარი, სტატიის სათაური (შემოკლებით), სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები. სურათების წარწერები წარმოადგინეთ ცალკე ფურცელზე მათი N-ის მითითებით. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით; კვადრატულ ფხსილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

7. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

9. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ და რუსულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემაში.

**აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.**



Содержание:

**НАУКА** ..... стр.7

*Научные публикации:*

**Цилосани А.З., Гугава М.Э.**  
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
АНТИБИОТИКОВ ПРИ АУТОМЕГАТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ВОЛОС ..... стр.7

**Цавава Ф.Дж., Шония Р.Н.**  
СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ..... стр.11

**Мусеридзе Н.Г., Буркадзе Г.М., Маисурадзе Н.З.**  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗНОЙ  
СТЕПЕНИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ ..... стр.14

**Гиоргадзе П.Н., Гуджабидзе Д.Б., Гиоргадзе Н.В., Маргвелашвили Т.Г.**  
ПРИНЦИПЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО И ПОСТОПЕРАЦИОННОГО  
ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПОСПАДИЕЙ ..... стр.18

**Гоцадзе К.Т., Гогатишвили Р.Т.**  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ  
СЕКРЕТОЛИЗИС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ ..... стр.21

**Чумбуридзе В.Б., Кикалишвили Т.Т., Сулашвили Т.Г.**  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МИЛДРОНАТА  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СЕРДЦА ..... стр.25

*Научный обзор*

**Otiashvili D., Djordjevic A., Morales D., Parsons A., Platt E., Stempluk V.**  
FACTORS RELATED TO THE PROCESS OF SEEKING AND COMPLETING TREATMENT  
FOR DRUG ABUSE. (QUALITATIVE METHODS IN DRUG ABUSE RESEARCH) ..... стр.29

*Научные публикации:*

**Копалиани М.Г.**  
ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОРТИКАЛЬНОЙ КОСТИ И  
БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ ..... стр.33

**Асатиани И.Г.**  
ДАННЫЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИЯХ  
С ДЕБЮТИРУЮЩИМИ ФЕБРИЛЬНЫМИ ПРИПАДКАМИ ..... стр.37

**Натриашвили Г.Дж., Натриашвили С.Г., Капанадзе Н.Б.**  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ  
ЭПИЛЕПСИИ И ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГАХ У ДЕТЕЙ ..... стр.40

- Бурдзенидзе Е.Т., Хундадзе М.С., Жвания М.А., Чиковани М.И.**  
НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПРИ ВРОЖДЕННОЙ  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ..... стр.44
- Чипашвили Н.М., Гогиашвили Л.Е.**  
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ  
У КРЫС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ  
ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИИ В БАРОКАМЕРЕ ..... стр.47
- Шаишмелашвили Г.Т.**  
АДАПТИРОВАНИЕ СТАНДАРТНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
МОДЕЛИ ОЖОГОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАГОБИОДЕРМА ..... стр.51
- Мchedlishvili M.Yu., Gabunia U.A.**  
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ  
ОНКОПРОТЕИНА HER-2/NEU В ТКАНИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... стр.54
- Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д.**  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ  
КАРДИОРИТМА ЮНОШЕЙ НА СЕНСОРНО-МОТОРНУЮ И  
ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ НАГРУЗКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ  
ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ЗВУКОВЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ ..... стр.57
- Нозадзе Л.С., Панцулаиа В.А., Мchedlishvili T.V., Саникидзе Т.В., Бахугашвили В.И.**  
РОЛЬ NO И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ  
ВО ВРЕМЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ШОКА ..... стр.60
- Гоишвили Н.З., Какауридзе Н.Г., Саникидзе Т.В.**  
РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ  
NO-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ..... стр.65
- Кугателадзе М.И., Асатиани А.В.**  
МЕХАНОСЕНСОРНАЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА ..... стр.69
- Горелашвили А.С., Антелава Н.А.**  
АНТИНЕКРОТИЧЕСКИЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ  
МЕКСИДОЛА И ТРЕНТАЛА ПРИ ИШЕМИИ КОЖНОГО ЛОСКУТА ..... стр.72
- Рухадзе Л.Ш., Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Небольсина Л.М., Гуджабидзе Р.Г.**  
ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P-53  
ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНОЙ  
ФОРМОЙ ПСОРИАЗА ПОСЛЕ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА КУРОРТЕ “НУНИСИ” ..... стр.76
- Цимакуридзе М.П., Саакадзе В.П., Церетели М.Н.**  
ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ЗДОРОВЬЕ РАБОЧИХ,  
ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ ..... стр.80

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ АУТОМЕГАТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ВОЛОС

Цилосани А.З., Гугава М.Э.

*Клиника трансплантации волос "Тализи"*

Аутотрансплантация волос на сегодняшний день является номер первой косметической операцией среди мужчин и единственным эффективным способом коррекции андрогенной и рубцовой алопеции. Согласно данным Американской академии косметической хирургии только в 2000 году в США было проведено 177000 операций по пересадке волос [5]. С целью минимизации инфекционных осложнений во время трансплантации волос кожи применяются различные группы антибиотиков. Чаще всего это цефалоспорины (цефадроксил дурацеф, цефтриаксон), макролиды и группа тетрациклина (доксациклин). Однако, целесообразность профилактического использования антибиотиков с целью избежания инфекционных осложнений чистых хирургических ран остается спорным [2-4]. Несмотря на то, что профилактическое назначение антибиотиков может уменьшить вероятность инфекционных осложнений, оно связано с риском развития токсических и аллергических реакций, дисбактериозов и резистентных штаммов бактерий. Так или иначе, согласно опросам, проведенным G.A. Langtry et al, подавляющее большинство ведущих хирургов трансплантологов волос США и Канады банально назначают антибиотики всем пациентам как до операции (начиная от 1 часа до 2-х дней), так и после нее (в течение 5-7 дней). Однако, некоторые хирурги профилактическое использование антибиотиков считают оправданным только у пациентов с высоким риском бактериального эндокардита [3].

Из-за особенностей кровоснабжения скальпа инфекционные осложнения операций по пересадке волос крайне редки, но они все же имеют место как в донорской области (супурация донорской раны), так и в реципиентной области (мацерация, экссудативное воспаление участков реципиентной области вплоть до влажных центральных некрозов) [7-10].

Целью нашего исследования явилось на основании обширных клинических наблюдений определить степень риска послеоперационных инфекционных осложнений аутомегатрансплантации волос и целесообразность профилактического использования антибиотиков.

**Материал и методы.** С 1 января 2003 года все здоровые пациенты, кроме 3-х больных сахарным диабетом, у которых в нашей клинике проводилась аутотрансплантация волос, включены в две группы наблюдения. Распределение каждого конкретного пациента по группам происходило простым чередованием. Заполнение групп длилось до 21 августа 2004 года, в результате чего были созданы 2 группы по 100 человек в каждой (всего 200 случаев наблюдения). У всех пациентов донорский материал добывался эксцизией лоскута эллиптической формы с использованием специального анестезирующего раствора (патент Грузии U 1068, от 12. 09. 2003). Рану закрывали, используя рассасывающийся синтетический материал полигликапрон (4-0 монокрил), имеющий очень низкую тканевую реактивность [1]. Из донорской ткани под стереомикроскопами препарировались фолликулярные объединения (ФО). С помощью микроперфораторов 15° Sharpoint в реципиентной области создавались микроотверстия. Их количество определялось автоматически, специально созданной для этой цели электромеханической счетной машиной (патент Грузии U 1067, от 23.09.2003). В сформированные таким образом микроотверстия имплантировались ФО, число которых варьировало в пределах от 350 до 4516. Среднее количество пересаженных ФО в первой группе составило  $1983 \pm 4,8$ , во второй группе -  $2016 \pm 4,7$ ,  $t=0,3$ ,  $p < 0,05$ . Количество пересаженных ФО в обеих группах статистически достоверно не отличались друг от друга. Таким образом, объемы операции в обеих группах практически были одинаковыми. В первой группе наблюдения пациентам как до, так и после операции антибиотики не назначались (обращалось внимание даже на то, что пациенты этой группы не должны были принимать антибиотики на протяжении 1 недели до операции и по другим причинам). Во второй группе наблюдения всем пациентам назначались антибиотики. Учитывая то обстоятельство, что наибольшую опасность для инфекционных осложнений чистых ран кожи представляют условно патогенные штаммы стафилококков (*Staphylococcus epidermidis*), которые, как обычно, чувствительны к цефалоспорином третьего поколения, пациентам назначались внутримышечно инъекции 1 гр. цефтриаксона (Roscephin,

Roche) за 1 час перед операцией, а в дальнейшем по 1 гр. ежедневно в течение 5-и дней после операции.

Третью группу наблюдения составили пациенты, прооперированные в нашей клинике раньше (1999-2002 гг.). Данные заимствованы из медицинских карт пациентов (всего 342 случая). Масштаб операции в этой группе был гораздо меньше, в пределах от 420 – 3000 ФО (в среднем  $1411 \pm 3,9$  ФО). Пациентам в послеоперационный период банально назначался перорально цефалорексил (Duracef, Bristol – Mayers) 500 mg, дважды в день в течение 5-и дней. Донорский материал в те годы добывали также эксцизией лоскута волосистой кожи эллиптической формы, однако закрытие донорской раны происходило двухъярусными швами - синтетическим рассасывающимся материалом 3-0 Vicril, а для создания микроотверстий использовались нокоровые иглы №18 и №16.

В послеоперационном периоде особо учитывались случаи, если таковые имели место, воспаления краев донорской раны (гиперемия, отечность, болезненность), инфильтратов, супурации донорской раны, воспаления (ирритацию) участков реципиентной области, некрозов кожи и язвообразования в реципиентной области. Обращалось внимание также на случаи непереносимости антибиотиков, аллергической реакции, дисбактериоза.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали наши наблюдения, ни в первой (антибиотики не принимались), ни во второй (до и после операции проводили в\м инъекции цефалоспоринов III поколения) группах не наблюдалось ни одного случая гиперемии, отечности, болезненности краев донорской раны, инфильтратов, тем более супурации. Не отмечалось ни одного случая раздражения реципиентной области, хотя число наблюдаемых пациентов в каждой группе составило по 100 человек. Одному пациенту из второй группы из-за развившейся диареи пришлось назначить линекс.

Анализ медицинских карт 342-х пациентов, прооперированных в нашей клинике в период с 1999 г. по 2002 г., которым в послеоперационном периоде банально назначался дурацеф, показал, что инфекционные осложнения все-таки имели место - в 4-х случаях развилось воспаление краев донорской раны, из них в двух случаях - супурация ран (рис. 1). Отмечались и случаи мацерации реципиентной стороны у 5 пациентов. У одного пациента развился некроз маленького участка кожи в теменной области (0,6 x 0,5 см), с дальнейшим образованием поверхностной язвы, которая зажила через три недели (рис. 2). Для лечения вышеуказанных осложнений применялись только повязки с левосином или гипертоническим раствором.



Рис. 1. Супурация донорской раны



Рис. 2. Некроз маленького участка реципиентной области

Наши наблюдения еще раз подтвердили, что инфекционные осложнения в трансплантологии волос встречаются крайне редко. В I и II группах (200 случаев) их вовсе не отмечалось, несмотря на то, что в I группе антибиотики не применялись. Что касается III группы (342 случая), раневая инфекция отмечалась всего в 1,17% случаев, а осложнения со стороны реципиентной области (от мацерации кожи до некроза участка кожи) - 1,46%. Хотя в этой группе в послеоперационный период профилактически назначались антибиотики (дурацеф), масштабы операций были гораздо меньше, чем в первой, где антибиотики вовсе не применялись и осложнения, тем не менее, имели место. Объяснение этому парадоксальному явлению можно найти, если обратить внимание на различия в операционной технике, использовавшейся в этих группах. Создание микроотверстий нокоровыми иглами калибра №18 и тем более, №16, которые в 8 раз толще и в 1,5 раз длиннее, чем 15° Sharpoint (рис. 3), приводит к несравненно большей травматизации и ишемизации реципиентной области, что, на наш взгляд, является первопричиной вышеуказанных осложнений и,

тем более, некроза ткани. То же самое можно сказать и о донорской стороне - нарушение кровообращения при сильной странгуляции стенок раны, при накладывании двухъярусных швов, глубокие из которых захватывают подкожную жировую ткань и апоневротический шлем, снижает сопротивляемость тканей инфекционным агентам [10]. Сравнение результатов, полученных в I и II группах наблюдения, где применялась одинаковая новая операционная техника, показало, что все случаи аутомегатрансплантации проходили без осложнений (суммарно 200), независимо от того, применялись антибиотики с целью профилактики (цефтриаксон в/м до и после операции) или нет.

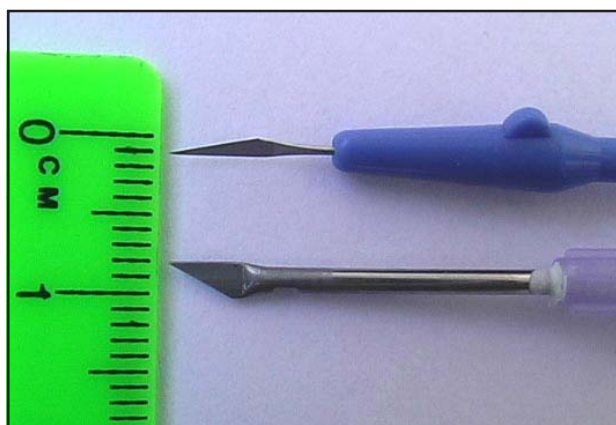


Рис. 3. Микроперфоратор 15° Sharp point (сверху) и №16 игла Нокора (снизу)

Анализ результатов наших клинических наблюдений, длившихся около 6 лет и включавших в себя 542 случая, убеждают нас в том, что профилактическое назначение антибиотиков во время аутомегатрансплантации волос, вне зависимости от ее масштабов, в случае неукоснительного соблюдения правил асептики и использования аккуратной щадящей операционной техники, является излишним, а учитывая побочные явления, и неоправданным. Исключение составляют пациенты группы риска, в первую очередь больные сахарным диабетом и ранее болевшие различными формами пиодермии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bernstein R.M., Rassman W.R., Rashid N. A new suture for hair transplantation // *Poliglycaprone Dermatologic Surgery*. – 2001. – N 27(1). – P. 5-11.
2. Haas A.F., Grekin R.C. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1995. – N32. – P. 155-156.
3. Langtry G.A., Stuart M.W., Rivers G.K. Is there a rationale for the drugs used in hair transplantation surgery? // *Dermatologic Surgery*. – 1998. – N 24(9). – P. 967-971.
4. Lewis R.T., Weigand F.M., Mamazza G., Tatarin D. Should antibiotic prophylaxis be used routinely in clean surgical procedures // *A Tentative Yes. Surgery*. – 1995. – N118. – P. 742-747.
5. Rassman W.R. The future for hair transplantation // *Hair Transplant Forum International*. – 2003. – vol. 13. –

N5. – P. 52-55.

6. Rassman W.R., Bernstein R.M., Rashid N., Shiell R.C. The art of repair in surgical hair restoration // *Dermatologic Surgery*. – 2002. – N 28(9). – P. 783-794.

7. Ruston A. Tabacco related complications in hair restoration surgery and it's treatments. - Presented At The 11<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of International Society of Hair Restoration Surgery. - New York: 2003. - P. 52-55.

8. Stough D. Post-operative frontal central necrosis // *Hair transplant forum international*. – 1999. – N 9(2). – P. 56.

9. Whiting D.A., Stough B.D. Posttransplant epidermoid cysts secondary to small-graft hair transplantation. // *In Hair Replacement: Surgical and Medical*. - Editor: Stough D.B. - St. Louis: 1995. - P. 321-323.

10. Tsilosani A., Vadachkoria V., Gugava M., Kandiasvili E., Tamazashvili T. Peculiarities of donor closure in large hair transplant sessions // *Georgian Medical News*. – 2004. - N1. – P. 12-18.

#### SUMMARY

#### IS THERE A RATIONALE FOR USE OF ANTIBIOTICS IN HAIR TRANSPLANTATION SURGERY?

Tsilosani A., Gugava M.

*Hair transplantation clinic "Thalizi", Tbilisi, Georgia*

Currently hair transplantation is the number one cosmetic surgical procedure in men. American Academy of Cosmetic Surgery (AACS) estimated that there were 177000 hair transplantation sessions done in the year 2000. As for other cutaneous surgery, various antibiotics are administered during hair transplantation to minimize complications. But the use of prophylactic antibiotics to avoid surgical side infection for clean surgical wounds remains controversial. Although antibiotic prophylaxis can decrease the incidence of surgical side infection, the benefits should be weighed against the risks of toxic and allergic reactions, dysbacteriosis, and the emergence of bacterial resistance. In any case most of surgeons routinely prescribe the use of antibiotics preoperatively (from 1 hour to 2 days before the procedure) and postoperatively (range 5-7 days) for all patients.

The objective of this work was the complete clinical observation for surgical side infection risk assessment during large hair transplant sessions which would help us to answer the question: should the antibiotic prophylaxis be used routinely in hair transplant procedures? Three groups of study subjects were defined: first group – 100 patients who were operated in our clinic in 2002-2004 years. Number of transplanted FU per session varied between 350-4516 (average 1983±4,8). In this group antibiotics were not be administrated. Second group – 100 patients who were operated in the same period with 2016±47 FU transplantation. In this group all patients received 1,0 gr. ceftriaxone (rocephin, Roche) before surgery and 1,0 gr. ceftriaxone every day after surgery during 5 days. Third group – 342

patients who were operated during 1999-2002 years with transplantation of 420-3000 FU (average  $1411 \pm 3,9$ ) per session. In this group all patients received Duracef 500 mg (Bristol Mayers) twice per day after surgery during 1 week. Our observations demonstrated no accidents of surgical side infection or irritation of recipient side or central necrosis in first two groups. 7 cases of SSI and central necrosis were occurred in the third group, but the primary cause of these complications was due to the rough technique in creation of recipient sites (using N16 Nokor needle) or donor closure.

Analysis of our clinical observations which has been continued for 6 years and included 542 cases, assures us that prophylactic prescription of antibiotics after hair transplantation is unnecessary especially during strict adherence to the aseptic rules.

**Key words:** antibiotics, hair transplantation surgery.

## РЕЗЮМЕ

### ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ ПРИ АУТОМЕГАТРАНСПЛАНТАЦИЯХ ВОЛОС

Циლოსანი А.З., Гугава М.Э.

*Клиника трансплантации волос "Тализи"*

Аутотрансплантация волос на сегодняшний день является номер первой косметической операцией среди мужчин и единственным эффективным способом коррекции андрогенной и рубцовой алопеции. С целью минимизации инфекционных осложнений во время трансплантации волос, как и в других областях хирургии кожи, применяются различные группы антибиотиков. Однако, целесообразность профилактического использования антибиотиков с целью избежания инфекционных осложнений чистых хирургических ран остается спорным.

Целью нашего исследования явилось на основании обширных клинических наблюдений определить степень

риска послеоперационных инфекционных осложнений аутомегатрансплантации волос и целесообразность профилактического использования антибиотиков.

Нами были выделены три группы исследования. В первой группе наблюдения (100 случаев) пациентам как до, так и после операции антибиотики не назначались. Во второй группе наблюдения (100 случаев) всем пациентам назначались внутримышечно инъекции 1 гр. цефтриаксона (Rocaphin, Roche) за 1 час перед операцией, и в дальнейшем по 1 гр. ежедневно в течение 5 дней после операции. Третью группу наблюдения составили пациенты, прооперированные в нашей клинике раньше (1999 - 2002 гг.). Данные были получены из медицинских карт пациентов (всего 342 случая). Пациентам в послеоперационный период, как правило, назначался перорально цефадроксил (Duracef, Bristol – Mayers) 500 мг дважды в день в течение 5-и дней.

Как показали наши наблюдения, ни в первой, ни и во второй группах не было ни одного случая гиперемии, отечности, болезненности краев донорской раны, инфильтратов, тем более супурации. Не отмечалось также ни одного случая раздражения реципиентной области, хотя число наблюдаемых пациентов в каждой группе составило по 100 человек. Что касается пациентов III группы, раневая инфекция отмечалась всего в 1,17% случаев, а осложнения со стороны реципиентной области (от мацерации кожи до некроза участка кожи) - 1,46%.

Анализ результатов наших клинических наблюдений, длившихся около 6-и лет и включавших в себя 542 случая, убеждает нас в том, что профилактическое назначение антибиотиков во время аутомегатрансплантации волос, вне зависимости от ее масштабов, при неукоснительном соблюдении правил асептики и использовании аккуратной шадящей операционной техники, является излишним, а учитывая побочные явления, и неоправданным. Исключения составляют пациенты группы риска, в первую очередь больные сахарным диабетом и ранее болевшие различными формами пиодермии.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. Т.И. Ахметели*

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цава Ф.Дж., Шония Р.Н.

*НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава, Тбилиси*

Евро-Американские экспертные комитеты по сей день не признают стадийности артериальной гипертонии, равно как и понятия легкой, умеренной или тяжелой ее форм. В современных классификациях определяется степень артериальной гипертонии, оцениваемая с учетом амплитуды давления [1,8].

В акушерской практике артериальная гипертония признана в качестве самостоятельного заболевания или составной части развившейся патологии, например преэклампсии, сущность которой в самой беременности [5,9]. При любой категории артериальной гипертонии беременных причиной волевических нарушений является сама беременность, однако различной может быть их патофизиологическая основа [6,7,12], что формирует каскад гемодинамических сдвигов [14]. В этой связи следует разграничить и систематизировать версии гипертензивных синдромов с различным гемодинамическим субстратом.

Целью настоящего исследования явилось установление гемодинамического профиля артериальной гипертонии при беременности.

**Материал и методы.** Основную группу составили 84 беременных с артериальной гипертонией (возраст -  $29 \pm 3,6$ ), контрольную - здоровые девушки - 21 (возраст -  $20 \pm 1,3$ ). В основной группе были выделены следующие подгруппы: хроническая артериальная гипертония - 24, преэклампсия - 22, хроническая артериальная гипертония в сочетании с преэклампсией - 18, гестационная гипертония - 20.

Патронаж беременности осуществлялся общепринятыми в акушерской практике рутинными клиническими и инструментальными методами.

Состояние системы кровообращения исследовали методом доплерэхокардиографии (установка "Sonoline-Elegra-Siemens", ФРГ).

Материал обработан в программе Excell методом вариационной статистики. При оценке значимости различий в величинах параметров между группами использовался t-критерий Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В основной группе среднее артериальное давление на 48% ( $p < 0,001$ ) превышало

контрольный показатель, что в абсолютных значениях составляет  $125 \pm 2,6$  mmHg и в среднем соответствует 175/100 mmHg. Конечный диастолический объем левого желудочка на 26% ( $p < 0,001$ ) превышал норму (таблица 1). Прирост объемной нагрузки обеспечивался возрастанием как пиковой скорости быстрого, так и предсердного наполнения желудочка, соответственно, на 25% и 29% ( $p < 0,001$ ). Наряду с интенсификацией транзитного кровотока зарегистрирована активация инотропного состояния миокарда: фракция выброса левого желудочка на 10%, а ускорение потока крови в фазе изгнания левого желудочка на 12% ( $p < 0,001$ ) превосходили стандартные значения. Значительный рост ударного выброса и артериального давления способствовал нерациональному, практически двукратному увеличению индекса ударной работы левого желудочка. Несмотря на 10% уменьшение частоты сердечных сокращений и 20% возрастание общего периферического сопротивления, прирост сердечного индекса составил 33% ( $p < 0,001$ ). На этом фоне индекс минутной работы возрос на 105% ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ состояния гемодинамики в группах беременных с хронической гипертонией, преэклампсией, хронической гипертонией в сочетании с преэклампсией и гестационной гипертонией указывал на активацию эффективности циркуляции, однако не выявил статистически достоверного различия в величинах среднего, систолического и диастолического значений артериального давления, ударного индекса, фракции выброса левого желудочка, общего периферического сопротивления и частоты синусового ритма (таблица 2).

Одновременно было выявлено достоверное различие в некоторых параметрах гемодинамики, что указывает на определенную связь с возрастом собственно артериальной гипертонии: диаметр основания аорты; толщина задней стенки левого желудочка; конечный диастолический объем левого желудочка.

Диаметр основания аорты в группе беременных с хронической гипертонией на 11% ( $p < 0,001$ ) превалировал над таковым в сравнении с группой беременных с преэклампсией, на 19% ( $p < 0,001$ ) - с хронической гипертонией в сочетании с преэклампсией и на 24% ( $p < 0,001$ ) - с гестационной гипертонией.

Таблица 1. Гемодинамическая оценка артериальной гипертензии беременных

параметры гемодинамики	беременные с артериальной гипертензией	контрольная группа	р по Стьюденту
передне-задний диастолический размер левого предсердия (см)	2,8±0,14	2,5±0,1	>0,1
толщина задней стенки левого желудочка в диастоле (мм)	9,8±0,1	8,24±0,18	<0,001
конечный диастолический объем левого желудочка (мл)	149±2,1	118±2,9	<0,001
пиковая скорость быстрого наполнения левого желудочка (см/сек)	134±2	107±1,96	<0,001
пиковая скорость предсердного наполнения левого желудочка (см/сек)	93±3,1	72±2,41	<0,001
фракция изгнания левого желудочка (%)	65±1,8	59,1±2	=0,02
пиковая скорость изгнания крови из левого желудочка (см/сек)	129±1,9	102±1,67	<0,001
ускорение потока крови в фазе изгнания левого желудочка (см/сек <sup>2</sup> )	1240±14,8	1109±12,3	<0,001
частота сердечных сокращений (удар/мин)	69±1,1	74,5±0,92	<0,001
среднее артериальное давление (mmHg)	125±2,6	84,6±1,2	<0,001
общее периферическое сопротивление (дин/сек/см <sup>-5</sup> )	1450±46	1194±37	<0,001
сердечный индекс (л/мин/м <sup>2</sup> )	4,3±0,036	3,23±0,04	<0,001
ударный индекс (мл/удар/м <sup>2</sup> )	60±1,8	44,1±1,5	<0,001
индекс ударной работы (г.м/удар/м <sup>2</sup> )	99±2,4	49,7±1,7	<0,001
индекс минутной работы (кГм/мин/м <sup>2</sup> )	7±0,02	3,4±0,012	<0,001

примечание: M±m; n=84

Таблица 2. Сравнительная оценка параметров гемодинамики в различных группах беременных с артериальной гипертензией

параметры гемодинамики	хроническая гипертензия n=24	преэклампсия n=22	хроническая гипертензия в сочетании с преэклампсией n=18	гестационная гипертензия n=20	р по критериям Стьюдента					
					p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>
диаметр основания аорты (см)	3,72±0,04	3,3±0,028	3±0,02	2,8±0,018	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
толщина задней стенки левого желудочка (мм)	13,5±0,35	11,4±0,24	10,2±0,22	9,1±0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01
конечный диастолический объем левого желудочка (мл)	153±2,2	138±1,9	142±2	127±2,3	<0,001	<0,01	<0,001	>0,25	<0,01	<0,001
фракция изгнания левого желудочка (%)	64±1,5	71±1,8	67±1,3	69±1,6	<0,02	>0,25	<0,05	>0,25	>0,5	>0,5
частота сердечных сокращений (удар/мин)	70,8±1,21	73,8±1,3	71±1,2	67±1,4	>0,25	>0,25	>0,05	>0,5	<0,001	>0,05
среднее артериальное давление (mmHg)	127,7±2,0	128±2,4	124±2,3	120±2,2	>0,5	>0,25	<0,05	>0,25	<0,05	>0,25
сердечный индекс (л/мин/м <sup>2</sup> )	4,2±0,06	4,4±0,05	4,1±0,05	3,8±0,04	<0,05	>0,5	<0,001	<0,002	<0,001	<0,001
ударный индекс (мл/удар/м <sup>2</sup> )	59,55±1,6	58,3±1,4	57,6±1,3	55,6±1,1	>0,5	>0,5	>0,05	>0,5	>0,05	>0,25
общее периферическое сопротивление (дин.сек.см-5)	1440±42	1380±40	1450±46	1446±41	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
индекс ударной работы (грюм/удар/м <sup>2</sup> )	98±2,01	96±2	94±2,3	87±1,9	>0,5	>0,25	=0,002	>0,5	=0,01	<0,05
индекс минутной работы (кГм/мин/м <sup>2</sup> )	7,24±0,18	7,5±0,24	6,63±0,2	6,3±0,21	>0,5	<0,05	<0,01	<0,02	<0,01	>0,5
	1	2	3	4	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>1-4</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>2-4</sub>	p <sub>3-4</sub>

примечание: M±m; n=84



Толщина задней стенки левого желудочка, которая является маркером его гипертрофии, в группе беременных с хронической гипертензией на 15% ( $p < 0,001$ ) превалировала над таковой в сравнении с группой беременных с преэклампсией, на 24% ( $p < 0,001$ ) - с хронической гипертензией в сочетании с преэклампсией и на 32% ( $p < 0,001$ ) - с гестационной гипертензией.

Конечный диастолический объем левого желудочка в группе беременных с хронической гипертензией на 10% ( $p < 0,001$ ) превалировал над таковым в сравнении с группой беременных с преэклампсией, на 7% ( $p < 0,001$ ) - с хронической гипертензией в сочетании с преэклампсией и на 17% ( $p < 0,001$ ) - с гестационной гипертензией.

При всех формах артериальной гипертензии основные параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики менялись в одном направлении и формировали гипердинамический синдром кровообращения. Интенсификация кровообращения манифестировалась ощутимым возрастанием объемной нагрузки на левый желудочек, его инотропного состояния, ударного и минутного выброса, работы сердца и общего периферического сопротивления, что, в конечном счете, содействовало повышению среднего артериального давления до 50% в сравнении с нормальным уровнем.

В отличие от данных R. W. Schreier (1998) и Е.М. Шифман (2002) нами не выявлены беременные с артериальной гипертензией и гиподинамическим синдромом кровообращения, что следует объяснить молодым возрастом исследуемого контингента и отсутствием у них анатомически поврежденного миокарда [3, 11].

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что формирование гипердинамического синдрома кровообращения, обуславливающее у беременных повышение артериального давления, следует рассматривать в качестве стресс-реакции, указывающей, что функциональная мобилизация обеспечивающей системы осуществляется при непосредственном участии стресс-реализующих систем. Кардиомодуляция в состоянии выйти из равновесия при активации адренореактивной системы и превратиться в дисадаптацию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ДАГ-1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в РФ // Клиническая фармакология и терапия. – 2000. – т. 9. - N3. - С. 5-30.
2. Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия и HELLP синдром. - 2002.
4. Ekholm E.M.K., Tahvanainen K.U.O., Taina Mets. Heart rate

and blood pressure variabilities are increased in pregnancy-induced hypertension // AJO&G. – 1997. - v. 177. - N5. P. 53.

5. Gibson P. Hypertension and Pregnancy // Medicine. – 2003. – N3. - P. 222.
6. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B. et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans // Circulation. - 2002. – N 106(7). – P. 793-797.
7. Hon E.H. The location of chronic pregnancy hypertension on the vasoconstriction-volume spectrum: Working hypothesis // AJO&G. - 1999. - v. 181. - N1. – P. 44.
8. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 7-th Report // JAMA. - 2003. – v 9. – N 290(2). – P. 197.
9. Mushambi M.C., Halligan A., Williamson K. Recent development in the pathophysiology and management of preeclampsia // Br. J. An. - 1996. - v. 76. - P. 133-148.
10. Report 396 of the National High Blood Pressure Education Program Working Group's on High Blood Pressure in Pregnancy // AJO&G. - 2000. - v. 183. - N1. – P. 391.
11. Schreier R.W. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy // NEJM. - 1988. - v. 319. – P. 1127-1134.
12. Sibai B.M. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy // AJO&G. - 1991. - v. 78. - P. 451-456.
13. Sibai B.M., Caritis S.N., Hauth J.C. et al. Preterm Delivari in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies // AJO&G. - 2000. - v. 183. - N6. – P. 67.
14. Spaanderman M.E.A., Ekhari T.H.A., Van Eyck J. et al. Latent hemodynamic abnormalities in symptom-free women with a history of preeclampsia // AJO&G. - 2000. - v. 182. - P. 101-107.

#### SUMMARY

#### HEMODYNAMICS DURING ARTERIAL HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN

Tsaava F., Shonia R.

*K. Chachava Research Institute of Perinatal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was to evaluate hemodynamic profile of arterial hypertension during pregnancy.

The study group consisted of 84 pregnant women with arterial hypertension (age  $29 \pm 3,6$  years), control group included 21 healthy women (age  $20 \pm 1,3$  years). In the study group the following subgroups were identified: chronic arterial hypertension (24 cases), preeclampsia (22 cases), combination of preeclampsia with chronic arterial hypertension (18 cases), gestational hypertension (20 cases).

The status of hemodynamics was evaluated by Doppler echocardiography (Sonoline-elegra-Siemens, Germany).

It was proved, that in the pregnant women with chronic hypertension, preeclampsia, combination of preeclampsia with chronic hypertension and gestational hypertension,

high-output hemodynamic syndrome has been developed. Significant differences in diameter of the root of aorta, thickness of the posterior wall of the left ventricle and end-diastolic volume of the left ventricle was revealed, those correlated with age of the arterial hypertension.

**Key words:** pregnancy, arterial hypertension, hemodynamics.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Цаава Ф. Дж., Шония Р. Н.

*НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад. К. В. Чачава, Тбилиси*

Целью настоящего исследования явилось установление гемодинамического профиля артериальной гипертензии при беременности.

Основную группу составили 84 беременных с артериальной гипертензией (возраст -  $29 \pm 3,6$ ), контрольную - здоровые девушки - 21 (возраст -  $20 \pm 1,3$ ). В основной группе были выделены следующие подгруппы: хроническая артериальная гипертензия - 24, преэклампсия -

22, хроническая артериальная гипертензия в сочетании с преэклампсией - 18, гестационная гипертензия - 20.

Патронаж беременности осуществлялся общепринятыми в акушерской практике рутинными клиническими и инструментальными методами.

Состояние системы кровообращения исследовали методом доплерэхокардиографии (установка "Sonoline-Elegra-Siemens", ФРГ).

Материал обработан в программе Excell методом вариационной статистики. При оценке значимости различий в величинах параметров между группами использовался t-критерий Стьюдента.

Доказано, что у беременных с хронической гипертензией, преэклампсией, хронической гипертензией в сочетании с преэклампсией и гестационной гипертензией формируется гипердинамический синдром кровообращения. Выявлено достоверное различие в величинах диаметра основания аорты, толщины задней стенки левого желудочка и конечного диастолического объема левого желудочка, что коррелировало с возрастом артериальной гипертензии.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. П. Я. Кинтрая*

*Научная публикация*

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Мусеридзе Н. Г., Буркадзе Г. М., Мансурадзе Н. З.

*Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И. Ф. Жордания*

Известно, что в настоящее время общепринятой гистологической классификации железистой гиперплазии эндоцервикса шейки матки не существует [1].

Авторы дают неоднозначные оценки тому или иному типу гиперплазии эндоцервикса [2,3]. По Б. И. Железову (1984) гиперплазия эндоцервикса классифицируется как

железистая, железисто-кистозная, микрогландулярная, атипично-железистая – т.н. аденоматозные гиперплазии [Цит. по 3].

Некоторые авторы считают, что как количество апоптозных телец, так и митозных фигур значительно выше при аденокарциноме *in situ*, чем при доброкачественных патологиях эндоцервикса. По мнению этих авторов, большое количество апоптозных телец и митозных фигур характерно для железистых опухолей эндоцервикса, кроме злокачественной аденомы. С другой стороны, считается, что дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных повреждений по количеству митозов и апоптозных телец невозможна, не достоверна также дифференциальная диагностика по этим параметрам злокачественной аденомы и доброкачественных повреждений эндоцервикса [5,8,9].

Железистая интраэпителиальная неоплазия (CGIN – Cervical Glandular Intraepithelial Neoplazia) или железистая дисплазия является преинвазивным повреждением эндоцервикса .

Ряд авторов считает, что существуют три степени железистой интраэпителиальной неоплазии, CGIN1, CGIN2, CGIN3(как железистый, так и интестинальный типы) [6].

Другие делят атипичную железистую гиперплазию или железистую дисплазию на две степени повреждения - высокую (CGIN2, CGIN3) и низкую (CGIN1) степень интраэпителиальной неоплазии эндоцервикса, а некоторые авторы считают, что все повреждения эндоцервикса, которые не диагностируются, как аденокарцинома *in situ*, следует причислять к железистой дисплазии эндоцервикса без какого-либо степенного перераспределения [4].

Атипичные железистые гиперплазии изучаются в цитологических мазках по методу Паппаниколау. Этим пациентам проводится кюретаж эндоцервикального канала с последующей гистологической диагностикой. Проведенные исследования [7] показали, что гистологическая диагностика по сравнению с цитологической дает на 13% более достоверные результаты и только цитологическая диагностика по методу Паппаниколау недостаточна для диагностики аденокарциномы и планирования операции.

Целью нашего исследования явилась оценка гистологических особенностей различной степени железистой интраэпителиальной неоплазии эндоцервикса.

**Материал и методы.** В течение 2001-2004 г.г. нами исследован цитологический материал шейки матки 1127-

и пациентов лаборатории Пар диагностики института репродукции им. И. Жордания. Отобраны и классифицированы 136 пациентов по возрасту и диагнозу - атипичия железистых клеток эндоцервикса - для определения количественных и качественных дифференциальных диагностических критериев цитологического материала.

В ходе исследований, на основании цитологической диагностики и в зависимости от степени железистой интраэпителиальной неоплазии больные были разделены на 3 группы: I группа - CGIN1 (36 пациентов), II группа - CGIN2 (72), III группа - CGIN3 (28) [11]. Этим пациентам мы провели кюретаж эндоцервикса с гистологической диагностикой полученного материала (гематоксилин-эозин, пикрофуксин, Ван-Гизон). По сравнению с цитологической диагностикой, гистологическая более достоверна при CGIN1 (на 14,54%) и при CGIN2 (на 7,8%). Для морфометрической оценки гистологических препаратов мы рассмотрели ряд критериев: количество железистых клеток, плоских эпителиоцитов и резервных клеток, форму желез, папиллярные образования, подушечки, наличие секрета в просвете железы, типы эпителия желез (кубический, цилиндрический), оценку ядерно-цитоплазматического индекса  $>1$ ,  $<1$ ,  $=1$ , стратификацию, количество клеток в препарате, гиперхроматоз, гипохроматоз, ядрышки большие и мелкие, строму, стромально-паренхиматозный индекс  $>1$ ,  $<1$ ,  $=1$ , степень деструкции. Полученные количественные данные были обработаны нами морфометрическим методом и вероятность достоверности этих количественных данных оценена с помощью метода вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Гистологический материал вышеуказанных 136 пациентов нами проанализирован с учетом вышеперечисленных признаков с целью определения всех необходимых диагностических критериев с целью дифференциации различных степеней железистой интраэпителиальной неоплазии. Статистические данные показали, что большинство критериев - количество железистых клеток, количество плоских эпителиоцитов, количество резервных клеток, форма желез, папиллярные образования, подушечки, наличие секрета в просвете железы, количество клеток в препарате, степень деструкции - являются статически недостоверными, поэтому рассматривать их не следует. Статистически достоверные критерии приведены в диаграмме и таблице.

Согласно полученным данным, гистологическая диагностика, по сравнению с цитологической, оказалась более достоверной при CGIN1  $n=31$  (в 5 случаях из 36 диагноз не оправдался), при CGIN2 -  $n=66$  (в 6 случаях из 72 диагноз не оправдался), а при CGIN3 -  $n=28$ .

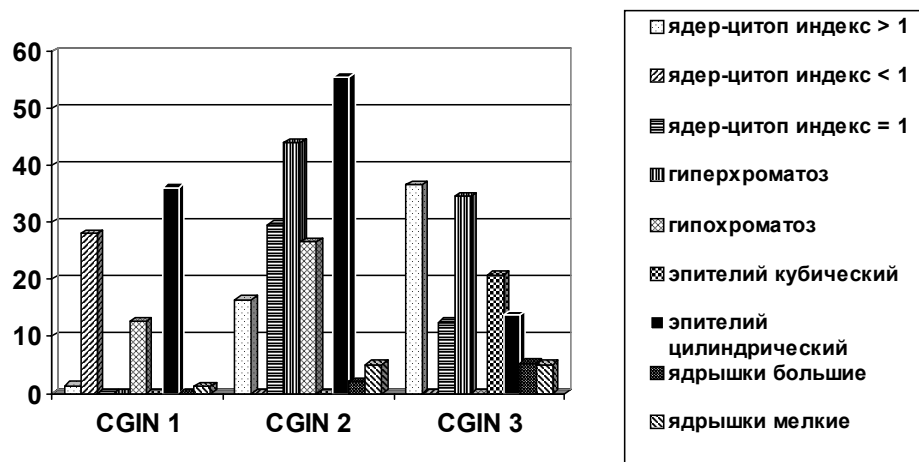


Диаграмма. Статистически достоверные дифференциально-диагностические критерии

Таблица. Диагностические критерии дифференциации различных степеней железистой и интраэпителиальной неоплазии

	CGIN 1 (n=31)	CGIN 2 (n=66)	CGIN 3 (n=28)
Ядерно-цитоплазматический индекс >1	1,4	16,4	36,6
Ядерно-цитоплазматический индекс <1	28	0	0
Ядерно-цитоплазматический индекс = 1	0	29,6	12,4
Гиперхроматоз	0	44	34,6
Гипохроматоз	12,6	26,6	0
Эпителий кубический	0	0	20,8
Эпителий цилиндрический	36,2	55,6	13,8
Стратификация	не нарушена	нарушена	нарушена
Стромально-паренхиматозный индекс	>1	=1	<1
Ядрышки большие	0	2	5,4
Ядрышки мелкие	1,2	5,00	5,00
	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Как видно из диаграммы и таблицы, ядерно-цитоплазматический индекс повышается с возрастанием степени повреждения. Гиперхроматоз больше выражен при CGIN2; при высокой степени повреждения чаще выявляется кубический эпителий, особенно при CGIN3, а при CGIN1 и CGIN2 выявляется цилиндрический эпителий; при CGIN2 и CGIN3 количество ядрышек было почти одинаково и в пять раз больше, чем при CGIN1, а повреждение стратификации и стромально-паренхиматозный индекс прогрессируют с увеличением степени повреждения.

Как показали морфометрические исследования для оценки степени железистой и интраэпителиальной неоплазии эндоцервикса необходима количественная оценка следующих критериев - типы эпителия желез (кубический, цилиндрический), оценка ядерно-цитоплазматического индекса >1, <1, =1, стратификация, гиперхроматоз, гипохроматоз, ядрышки большие, ядрышки мелкие, стромально-паренхиматозный индекс >1, <1, =1.

На основании анализа данных, полученных в результате проведенных нами исследований, предлагаем делить железистые неоплазии на низкую степень повреждения - CGIN1 и высокую степень повреждения - CGIN2, CGIN3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.М. Патология влагалища и шейки матки. – М.: 1997.
2. Мусеридзе Н.Г., Буркадзе Г.М. Определение возможных цитоморфологических критериев для дифференциальной диагностики разной степени атипии железистых клеток эндоцервикса // Georgian Medical News. – 2005. – N 2(119). – С. 24-27.
3. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки. Симптоматика, диагностика, лечение профилактики. – Минск: “Высшая школа”. - 1998
4. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки матки. Теория и практика. - Санкт-Петербург: Sotis. – 2000.
5. Biscotti C.V., Hart W. Apoptotic bodies: a consistent morphologic feature of endocervical adenocarcinoma in situ // Am. J. Surg. Pathology. – 1998. - N 22(4). - P. 434-9.
6. Fishetti S.G., Politi G., Lomeo E., Garozzo G., Di Leo S.,

- Nuciforo G. Carcinoma of the uterine cervical canal // Radiol Med. (Torino). – 1994. – N 88(4). – P. 445-52.
7. Hecht J.L., Sheets E.E., Lee K.R. Atypical glandular cells of undetermined significance in conventional cervical/vaginal smears and thin-layer preparations // Cancer. – 2002. – N 25; 96 (1). – P. 1-4.
8. Ishii K., Katsuyama T., Ota H., Watanabe T., Matsuyama I., Tsuchiya S., Shiozawa T., Toki T. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of uterine cervix // Cancer. – 1999. – N 25; 87 (5). – P. 245-53.
9. Moritani S., Ioffe O.B., Sagae S., Dahmouh L., Silverberg S.G., Hattori T. Mitotic Activity and apoptosis in Endocervical Glandular Lesions // Int. J. Gynecol. Pathology. – 2002. – N 21(2). – P. 125-133.
10. Park J.J., Sun D., Quade B.J., Flynn C., Sheets E.E., Yang A., McKeon F., Crum C.P. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? // Am. J. Surg. Pathology. – 2000. – N 24(10). – P. 1414-9.
11. Selvaggi S.M., Haefner H.K. Microglandular endocervical hyperplasia and tubal metaplasia: pitfalls in the diagnosis of adenocarcinoma on cervical smears // Diagn. Cytopathology. – 1997. – N 16(2). – P. 168-73.

## SUMMARY

### HISTOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE DIFFERENT STAGES OF CERVICAL GLANDULAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Museridze N., Burkadze G., Maisuradze N.

*I. Zhordania Research Institute of Human Reproduction, Tbilisi, Georgia*

Currently there is no world system classification of glandular hyperplasia of uterine cervix (endocervix). Different authors give nonmonosemantic estimations to each type of cervical hyperplasia. Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (CGIN) or Glandular Dysplasia is considered as a precancerous lesion of endocervix. Morphometric investigations have shown that for estimation of the degree of the endocervical glandular and intraepithelial neoplasia it is necessary the quantitative evaluation of the following criteria: type of epithelium - prismatic, columnar, estimation of nucl/cytopl index  $>1$ ,  $<1$ ,  $=1$ , stratification, hyperchromatosis, hypochromatosis, big nucleoli, small nucleoli, stromal/parenchymal index  $>1$ ,  $<1$ ,  $=1$ .

Based on our observations we suppose that glandular neoplasia must be divided into low grade intraepithelial neoplasia - CGIN 1, and high grade intraepithelial neoplasia - CGIN 2, and CGIN 3.

**Key word:** endocervix; glandular cells; atypical glandular hyperplasia; intraepithelial neoplasia.

## РЕЗЮМЕ

### ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Мусеридзе Н.Г., Буркадзе Г.М., Маисурадзе Н.З.

*Научно-исследовательский институт репродукции человека им. проф. И.Ф. Жордания*

Известно, что в настоящее время общепринятой гистологической классификации железистой гиперплазии эндочервика шейки матки не существует. Авторы дают неоднозначные оценки тому или иному типу гиперплазии эндочервика. Железистая интраэпителиальная неоплазия (CGIN – Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia) или железистая дисплазия является преинвазивным повреждением эндочервика.

Как показали морфометрические исследования, для оценки степени железистой интраэпителиальной неоплазии эндочервика необходима количественная оценка следующих критериев - типы эпителия желез (кубический, цилиндрический), оценка ядерно-цитоплазматического индекса  $>1$ ,  $<1$ ,  $=1$ , стратификация, гиперхроматоз, гипохроматоз, ядрышки большие, ядрышки мелкие, стромально-паренхиматозный индекс  $>1$ ,  $<1$ ,  $=1$ .

На основании анализа проведенных нами исследований, предлагаем делить железистые неоплазии на низкую степень повреждения - CGIN1 и высокую степень повреждения - CGIN2, CGIN3.

*Рецензент: д.м.н., проф. П.Я. Кинтрая*

## ПРИНЦИПЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО И ПОСТОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПОСПАДИЕЙ

Гиоргадзе П.Н., Гуджабидзе Д.Б., Гиоргадзе Н.В., Маргвелашвили Т.Г.

Национальный центр урологии, Тбилиси

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные хирургическому лечению гипоспадии у детей [1,3,4,8,10], внимание к этой проблеме все еще велико, что, в основном, связано с осложнениями, которые развиваются как сразу после операции, так и в отдаленные сроки и требуют повторных хирургических вмешательств. Нами [2] проведен ретроспективный анализ историй болезней детей, оперированных в 1995-2000 гг. по поводу гипоспадии и выявлено, что осложнения частично связаны с дефицитом кожи полового члена, несоответствующим шовным материалом (капрон, кетгут) и возрастом пациентов (старше 4-6 лет). Казалось бы, что поэтапная - двухмоментная реконструкция гипоспадии (коррекция полового члена и уретропластика) должна считаться более обнадеживающей, однако на собственном опыте мы убедились, что одномоментная уретропластика, при соответствующих навыках оперирующего, а также должного мониторинга до- и после операционного периодов, считается более перспективной в достижении положительных результатов лечения гипоспадии.

Целью проведенных исследований явилось установление принципов пред- и послеоперационного ведения больных с гипоспадией и разработка комплекса мероприятий для предотвращения осложнений на различных этапах коррекции данной патологии у больных детского возраста.

**Материал и методы.** Нами обследованы больные с гипоспадией в возрасте до 14 лет включительно, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 424 больных, которые подверглись оперативному лечению с 1995-2000 гг., а вторую - 309 больных, оперированных в 2001-2004 гг. Во всех случаях аномалии мы придерживались классификации [5], согласно которой в первой группе дистальная форма порока наблюдалась у 196 (46,23%), срединная у 168 (39,62%) и проксимальная у 60 (14,15%) больных (таблица 1). Примерно такое же распределение по формам наблюдалось и во второй группе пациентов (таблица 2): дистальная форма отмечена у 146 (47,25%), срединная у 123 (39,81%) и проксимальная у 40 (12,94%) больных.

Таблица 1. Ранние послеоперационные осложнения у детей, больных гипоспадией, прооперированных в 1995-2000 гг.

Общее количество больных	Формы гипоспадии						
	дистальная форма	срединная форма			проксимальная форма		
424 (100%)	196 (46,23%)	168 (39,62%)			60 (14,15%)		
Виды и количество осложнений	меатостеноз	меатостеноз	расхождение краев раны	мочевые фистулы	меатостеноз	расхождение краев раны	мочевые фистулы
	12	0	4	39	1	6	17
Всего	12 (6,12%)	43 (25,6%)			24 (40%)		

Таблица 2. Ранние послеоперационные осложнения у детей, больных гипоспадией, прооперированных в 2001-2004 гг.

Общее количество больных	Формы гипоспадии						
	дистальная форма	срединная форма			проксимальная форма		
309 (100%)	146 (47,25%)	123 (39,81%)			40 (12,94%)		
Виды и количество осложнений	меатостеноз	меатостеноз	расхождение краев раны	мочевые фистулы	меатостеноз	расхождение краев раны	мочевые фистулы
	2	5	0	7	1	1	5
Всего	2 (1,37%)	12 (9,76%)			7 (17,5%)		

В первой группе больных применялись разные методы коррекции порока. Так, например, при дистальной форме порока выполнялась только меатотомия без подтягивания меатуса на верхушку головки полового члена. При срединных и дистальных формах порока выполнялось восстановление уретры в основном поэтапно: коррекция полового члена и меатотомия, а пластика уретры производилась по методам Дюплея (176), Биркенфельда (36) и Деннис-Брауна (18). Необходимо отметить, что восстановление выполнялось у детей в возрасте 4-5-6 и более лет.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ наблюдений за больными первой группы выявил 79 случаев послеоперационных осложнений, в том числе, рецидив меато-стеноза - у 13, расхождение краев раны - у 10, мочевые фистулы - у 56, что в среднем составляет 18,63% (таблица 1).

У некоторых пациентов осложнения наблюдались в более поздние сроки, в основном, при проксимальных формах гипоспадии: дивертикул неоуретры - у 6, оволосение неоуретры - у 6, конкремент неоуретры - у 4. Осложнения, развившиеся как непосредственно после операции, так и в позднем периоде, вызвали необходимость повторных хирургических вмешательств.

Проанализировав результаты неудачных хирургических вмешательств, нами был разработан комплекс мероприятий на разных этапах коррекции порока (до операции, во время операции и в послеоперационном периоде), которых мы придерживаемся в настоящее время.

**I этап - предоперационный период:**

1. За 3-4 недели до операции по вентральной поверхности полового члена выполняются аппликации 1% дигидротестостероновой мазью, которая делает кожу более эластичной, легко растяжимой и улучшает ее васкуляризацию.
2. Проводится УЗИ мочевыводящих путей. В случае наличия вялой струи мочи выполняется уретроскопия для исключения клапанов уретры и гипертрофии семенного бугорка, а также урофлоуметрия. При необходимости производится отделение крайней плоти от головки полового члена.
3. За 2-3 дня до операции производят обработку операционного поля и промежности антисептическим раствором.
4. Непосредственно перед операцией начинается антибактериальная терапия (антибиотик широкого спектра действия), а также инстиляция уретры антисептическим раствором.

**II этап - операционный период:**

1. Перед началом уретропластики производится пункционная эпицистостомия.
2. Во время уретропластики, с целью избежания кровотечения и создания условий для работы на "сухом" опе-

рационном поле, на основание полового члена накладывается турникет и применяется точечная коагуляция с использованием биполярного коагулятора. Для тщательного выпрямления полового члена и иссечения хорды применяется тест искусственной эрекции по методу Житте-Мак-Лахлина.

3. В проксимальную часть уретры вводится перфорированный силиконовый катетер соответствующего диаметра, на котором формируется неоуретра. Края лоскута сшиваются непрерывным погружающим швом (первый этаж), а на последующие два этажа накладываются узловыи швы, максимально соблюдая интерпозицию швов.

4. При создании неоуретры не применяется кожа мошонки во избежание оволосения, образования дивертикулов и камней уретры.

5. После завершения уретропластики не исключена возможность проведения релаксационных разрезов на дорсальной поверхности полового члена во избежание натяжения тканей.

6. Выполняется надлобковая или сакральная анестезия с целью послеоперационного обезболивания.

7. На рану накладывается тугая, неадгезивная мазевая повязка.

**III этап - послеоперационный период:**

1. В течение 8-12 суток проводится антибактериальная терапия, начатая в предоперационном периоде.
2. С целью предотвращения уретрита из силиконового перфорированного катетера периодически откачивается уретральное отделяемое. Силиконовая трубка остается в неоуретре сроком на 3-4 дня.
3. Мазевая повязка снимается на 7-8 сутки.
4. Эпицистостома перекрывается на 12-е сутки после операции. В мочевой пузырь предварительно вводится антисептический раствор и, убедившись в нормальном акте мочеиспускания и отсутствии остаточной мочи, надлобковая эпицистостома удаляется. При этом можно производить микционную цистоуретрографию для оценки анатомического и урофлоуметрию для оценки функционального состояния неоуретры.

Основываясь на этих принципах, мы произвели коррекцию порока у 309 больных. Кроме того, использовали также новые, одноэтапные методы хирургического лечения. При дистальной форме гипоспадии применяли метод MAGPI у 104 и меатотомию у 42 больных. Пластику уретры по методу Дюплея произвели 74 больным, по методу Матье - 60 больным, по методу Снодграсс - 12 больным, двухэтапную коррекцию по Смитсу - 13 больным и РТИФ - в 4-х случаях. Возраст больных не превышал 3-4 лет.

В послеоперационном периоде у этих больных также наблюдались разного типа осложнения, однако в значительно меньшем количестве, чем в предыдущей груп-

пе: рецидив меатостеноза - у 8, расхождение краев раны - у 1, мочевиные фистулы - у 12, что в общей сложности составило 21 (6,8%) случаев. В более поздние сроки наблюдалось только 2 случая дивертикула неоуретры при проксимальной форме гипоспадии (таблица 2).

**Заключение.** Сравнение результатов лечения больных первой и во второй групп свидетельствует о правильно выбранной нами тактике коррекции аномалии, что является несомненным прогрессом в хирургическом лечении гипоспадии и приближает наши результаты к международным показателям. Разумеется, положительную роль сыграли применение новых одномоментных методов хирургической коррекции порока и ранний возраст детей.

Для достижения желаемых результатов лечения гипоспадии мы, как и многие зарубежные исследователи [6,7,9,10], считаем проведение одномоментной коррекции наиболее целесообразной в возрасте 3-4 лет (при меатостенозе, операция производится сразу же после обнаружения порока). В процессе лечения проксимальных форм гипоспадии (пеноскротальная, перинеальная) мы отказались от трансуретрального метода отведения мочи, который, как известно, способствует развитию гнойного уретрита со всеми вытекающими последствиями. Для послеоперационного отведения мочи считаем целесообразным надлобковую пункционную эпицистостомию с помощью цистофикса, что создает хорошие условия для заживления раны. Считаем также необходимым выполнять оперативное вмешательство микрохирургическим инструментарием с использованием соответствующего шовного материала (Vicril или PDS 5/0, 6/0, 7/0).

По нашему убеждению, уретропластику должна выполнять одна и та же группа детских хирургов-урологов (бригада гипоспадологов), хорошо владеющая всеми методами и навыками уретропластики.

Предлагаемые принципы оперативного лечения гипоспадии легли в основу разработанного нами алгоритма ее хирургического лечения у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Георгадзе П.Н., Маргвелашвили Т.Г.-Алгоритм хирургического лечения гипоспадии у детей // Georgian Medical News. - 2004. - N1. - P. 32-35.
2. Гуджабидзе Дж.Б., Георгадзе П.Н., Маргвелашвили Т.Г. Ретроспективный анализ оперативного лечения гипоспадии у детей // Georgian Medical News. - 2004. - N 7-8. - P. 9-122.
3. Рудин Ю.Е., Анисеев А.В., Шишков М.В.// Модификация меатогланулопластики (MAGPI-Duckett) для лечения головчатой и венечной форм дистальной гипоспадии у детей // Урология. - 2001. - N1. - С. 31-36.
4. Рудин Ю.Е.// Способ одномоментной коррекции проксимальной гипоспадии деэпителизированным лоскутом край-

ней плоти // Урология. - 2002. - N5. - С. 58-63.

5. Barcat J. Current of treatment. // In: Horton C.E. Plastic and reconstructive surgery of the genitalia area. - Boston: Little, Brown. - 1973. - P. 249-263.
6. Vela D., Mendez R., Telleo M.G., Liras J., Pais E. Lengthening the urethral plate with a double flan technique: a new correction of primary hypospadias with chordee // Urol. - 2002. - N167. - P. 306-308.
7. Jayanthi V.R., Nitahara K., Danismend N., Coff S.A. Modification of the Kajanagi technique for the single stage repair of proximal hypospadias // J. Urol. - 2000. - N 164. - P. 973-976.
8. Hinman F.J. Atlas of pediatric urologic surgery. - W.B. Saunders Company. - Second edition. - 2000.
9. Macedo A. Jr., Srougi M. Onlay urethroplasty after sectioning of the urethral plate: early clinical experience with a new approach - the "three-in-one" technique // B.J.U. International. -2004. - N93. - P. 1107-1109.
10. MacGillivray D., Shankar K.R., Ricwood A.M.K. Management of severe hypospadias using Glassberg's modification of the Duckett repair // B.J.U. International. - 2002. - N89. - P. 101-102.
11. Gianantonio M., Aivar B., Enco P., Giacinto M. Hypospadias surgery: when, what and by whom. // B.J.U. International. - 2004. - N94. - P. 1188-1195.

## SUMMARY

### PRINCIPLES OF PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPOSPADIAS

**Giorgadze P., Gudjabidze D., Giorgadze N., Margvelashvili T.**

*National Center of Urology, Tbilisi, Georgia*

Retrospective analysis of the operated patients (during 1995-2000) with different forms of the hypospadias have been performed. It was shown that early onset postoperative complications as well as remote complications (relapse of a meatostenosis, uric fistulas, a divergence of the lips of the wounds, urethral diverticulum, concrement formation and urethral pilosis) are associated with cutaneous insufficiency of the penis, low-quality suture material, and the age of patients (older than 4-6 years).

On the basis of the analysis of unsuccessful surgical interventions authors have developed a complex of activities on prevention of complications at different stages of correction of the defect. At the same time new methods of one-stage surgery using new types of suture material and carrying out of operations in the age under 3-4 years have been introduced.

In 309 patients operated during 2001-2004 significant decrease in the frequency of postoperative complications has been noted.

**Key words:** hypospadias, preoperative, postoperative conducting.



## РЕЗЮМЕ

### ПРИНЦИПЫ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО И ПОСТОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПОСПАДИЕЙ

Гиоргадзе П.Н., Гуджабидзе Д.Б., Гиоргадзе Н.В., Маргвелашвили Т.Г.

*Национальный центр урологии, Тбилиси*

При проведении ретроспективного анализа оперированных пациентов по поводу разных форм гипоспадии (1995-200 г.г.), авторы показали, что осложнения, возникшие как непосредственно в послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки (рецидив стеноза меатуса, мочевые фистулы, расхождение краев раны, дивертикулы, конкремент и оволосение неоуретры) связаны с

дефицитом кожи полового члена, использованием несоответствующего шовного материала и возрастом пациентов (более 4-6 лет).

На основании анализа неудачных хирургических вмешательств разработан комплекс мероприятий по предотвращению осложнений на разных этапах коррекции порока. Параллельно были внедрены методы одномоментной пластики уретры с использованием нового шовного материала и проведением операций в возрасте до 3-4 лет.

У 309 пациентов, оперированных с 2001-2004 гг., отмечено значительное снижение количества послеоперационных осложнений.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. Л.Г. Манагадзе*

*Научная публикация*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ СЕКРЕТОЛИЗИС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

Гоцадзе К.Т., Гогатишвили Р.Т.

*Статья представлена действ. членом АН Грузии и АМН России, проф. С.Н. Хечинашвили*

*Тбилисская педиатрическая клиника им. М. Гурамишвили, Тбилиси*

Частота острого среднего отита (ОСО) в детской возрастной группе составляет 60% всех ЛОР-заболеваний, из них осложненная форма - острый гнойный средний отит (ОГСО) - примерно 25-40% среди заболеваний уха. Пик частоты острого гнойного среднего отита приходится на возраст до 6 месяцев (50%), от 6 до 12 месяцев - 40%, от года до 3 лет - 30%, от 3 до 6 лет - 20%, а у детей старшего возраста - 10-15% [4]. Проблема лечения острых гнойных заболеваний среднего уха остается актуальной, что объясняется, прежде всего, его высокой распространенностью и риском развития внутричерепных осложнений при данном заболевании (менингит, абсцесс мозга и др.). Неправильное лечение острого гнойного среднего отита представляется социальной проблемой, так как после перенесения ОГСО образуется спайковая болезнь, хронизация процесса и развитие тугоу-

хости, что может вызвать снижение восприятия и развития речи и понижение интеллекта [3].

Симптомы и клиническая картина острого среднего отита могут быть выражены в разной степени в зависимости от тяжести воспаления. В патогенезе и клинике заболевания выделяют 5 стадий [6]: острого евстахеита, острого катарального воспаления, гнойную неперфоративную стадию острого воспаления, постперфоративную и стадию репарации.

В результате неадекватного и несвоевременного лечения I и II стадии заболевания переходят в тяжелую гнойную доперфоративную форму течения, когда в барабанной полости накапливается экссудат. Больные жалуются на боли в ухе, снижение слуха, шум в ухе, пуль-

сирующего характера, высокую температуру. Острый средний отит у детей проходит те же стадии, что и у взрослых, с той лишь разницей, что в детском возрасте чаще, чем у взрослых излечение наступает без перфорации барабанной перепонки, так как у них слизистая оболочка барабанной полости характеризуется высокой всасывающей способностью, широкая и короткая слуховая труба способствует более легкому оттоку экссудата в носоглотку и барабанная перепонка более толстая и резистентная [6]. Таким образом, важное значение в лечении этого заболевания у детей имеет нормализация состава патологического густого секрета и эффективности передвижения этого секрета за счет активации моторики мерцательного эпителия слуховой трубы. Поэтому с целью улучшения дренажной функции слуховой трубы в лечении острого осложненного отита у детей мы использовали муколитический препарат синупрет в комбинации с антибиотиками и тем самым достигли быстрого выздоровления. Синупрет - препарат широко используемый при лечении синуситов, заболеваний, протекающих с сальпингопараназальными дисфункциями, к которым относится ОСО. Синупрет является препаратом производства фирмы "Bionogika" - (Германия). В его состав входит уникальная комбинация растений: корень генцианы, цветки первоцвета с чашечками, трава щавеля, цветы бузины и трава вербены.

Растительные компоненты, входящие в состав синупрета, оказывают комплексное действие, которое проявляется в секретолитическом эффекте. Препарат регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи, устраняет мукостаз, облегчает отхождение слизи и мокроты, уменьшает отечность тканей, восстанавливает дренаж и вентиляцию околоносовых пазух, устраняет заложенность носа, нормализует защитную функцию эпителия дыхательных путей, проявляет иммуностимулирующее действие.

Как известно, абсолютными показаниями к применению антибиотиков при ОСО является возраст до 2 лет и

тяжелые формы его течения [2,3]. Важное значение при лечении ОСО имеет рациональная антибиотикотерапия. По статистике, в Европе и США, самое частое назначение антибиотиков зарегистрировано при ОСО [7,9-11].

Целью нашего исследования явилось определение эффективности мукорегулирующих средств в сочетании с антибиотиками при лечении осложненных форм острого среднего отита в детском возрасте.

**Материал и методы.** Лечение проводили пероральными антибиотиками. Для современных пероральных детских форм антибиотиков характерна высокая всасываемость (90-93%) [1]. Многочисленными исследованиями доказано, что при приеме внутрь современных антибиотиков во всех тканях и органах создаются высокие концентрации лекарственных веществ. Таким образом, по фармакокинетическим параметрам они не уступают инъекционным формам, а по спектру действия имеют существенные преимущества в отношении многих современных возбудителей. Западноевропейские страны при лечении ЛОР инфекций у детей в большинстве случаев применяют только пероральные антибактериальные препараты. В США при лечении острого среднего отита, учитывая резистентность конкретной микрофлоры большинство также предпочитает 10-дневный курс перорального приема антибиотиков [5,7,8,12].

Исследование было проведено в г. Тбилиси на базе педиатрической клиники им. М. Гурамишвили. Под наблюдением находились 64 больных детей с грудного возраста до 15 лет, с диагнозом острого среднего отита доперфоративной стадии. Из них 32 больных (основная группа) получали пероральный антибиотик – амоксицилин в комбинации с мукорегулирующим препаратом синупрет, а остальные 32 (контрольная группа) – только амоксицилин перорально, (амоксицилин использовали в дозе 40-45 мг/кг/сут, в 3 приема).

Таблица 1. Распределение больных по полу

	Девочки	Мальчики
Основная группа – 32	18	14
Контрольная группа – 32	16	16

Клинический эффект лечения оценивался по следующим параметрам: субъективные жалобы больных, объективные данные клинического осмотра (отоскопическая картина). Данные анализа крови и тимпанометрического исследования.

Контроль осуществлялся в начале лечения, на 3-й и на 7-й дни, по окончании курса лечения и через две недели после лечения (оценивали контрольные тимпанометрические данные).

Больные жаловались на острую боль в одном или в обоих ушах, беспокойство; отмечалось понижение слуха, высокая температура, достигающая фебрильных цифр.

Наряду с гиперемией и отечностью отоскопически наблюдалось взбухание, иногда пульсация барабанной перепонки и жидкость в барабанной полости. Контуры барабанной перепонки не определялись. В анализе крови отмечались лейкоцитоз со сдвигом формулы белой крови влево и повышение СОЭ.

Таблица 2. Динамика клинических проявлений отитов при лечении в основной и контрольной группах

Клинические проявления заболевания	Основная группа												Контрольная группа											
	до лечения				на 3-й день лечения				на 7-й день лечения				до лечения				на 3-й день лечения				на 7-й день лечения			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Боль в ухе (беспокойство)		1	20	11	18	7	5	2	31	1				3	19	10	13	9	7	3	26	2	4	
Заложенность носа, выделения из носа	(5)	5	11	11	15(5)	10	2		21(5)	6			(6)	5	12	9	5(6)	13	8		10(6)	10	6	
Температурная реакция			21	11	23	7	2		32					22	10		20	7	5		26	3	3	
Гиперемия и отечность барабанной перепонки		1	20	11	16	14	2		28	4				21	11		9	18	3	2	24	5	3	
Взбухание барабанной перепонки		1	11	20	26	6			32					12	20		18	8	6		25	5	2	
Отсутствие контуров барабанной перепонки			12	20	22	10			30	2				14	18		18	7	4	3	20	6	6	
Обнаружение жидкости в барабанной полости (отоскопически)	(2)	10	11	9	24(2)	4	2		30(2)				(2)	11	11	8	14(2)	6	6	2	20(2)	6	4	

Показатели оценивались в баллах и регистрировались по следующей шкале: 0 – отсутствие признаков; 1 – слабая степень выраженности; 2 – умеренная степень выраженности; 3 – значительная степень выраженности. Результаты наблюдений в начале, на 3-й день и на 7-й день

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наблюдения показаны в таблице 2. Из таблицы явствует, что на 3-й день лечения в основной группе боль в ухе и беспокойство значительно уменьшались или отсутствовали у 25 (72%) пациентов; на 7-й день лечения такой результат был достигнут у всех больных основной группы. В контрольной группе боль в ухе на 3-й день лечения отсутствовала или значительно уменьшалась у 22 пациентов (66%), на 7-й день лечения – у 28 пациентов (87%).

Заложенность и выделения из носа в основной группе до лечения не отмечались у 5 больных, на 3-й день лечения симптомы значительно уменьшались или вовсе отсутствовали у 25 из 27 пациентов, что составляет ≈93%, на 7-й день – результат выздоровления составил все 100%. В контрольной группе до начала лечения этот симптом отсутствовал у 6 пациентов, на 3 день – у 18 пациентов (69%), на 7-й день – у 20 пациентов (≈76%).

Температура нормализовалась в основной группе на 3-й день лечения у 30 (94%) пациентов, на 7-й день лечения – у 32 (100%). В контрольной группе на 3-й день

температура нормализовалась у 27 (84%) пациентов, на 7-й день – у 29 (90%).

Гиперемия и отечность барабанной перепонки в основной группе на 3-й день лечения уменьшались или полностью отсутствовали у 30 (93%) пациентов, на 7-й день – у 32 (100%). В контрольной группе гиперемия и отечность барабанной перепонки на 3-й день лечения уменьшались или отсутствовали у 27 (84%), а на 7-й день – у 29 (90%) пациентов.

Контуров барабанной перепонки определялись в основной группе на 3-й день лечения у 32 (100%) пациентов, а на 7-й день у всех пациентов достигали нормы. В контрольной группе контуров барабанной перепонки восстановились на 3-й день у 25 (77%) пациентов, а на 7-й день – у 26 (80%).

Отоскопически жидкость в барабанной полости в основной группе до начала лечения не определялась у 2-х пациентов, на 3-й день лечения – у 26 (80%) из 30, жидкость отсутствовала на 7-й день у 30 пациентов (100%). В контрольной группе в начале у 2-х пациентов жидкость в барабанной полости не смогли определить, на 3-й день

лечения жидкость отсутствовала у 14 (46%) пациентов, а на 7-й день – у 20 (66%).

Данные тимпанометрических исследований до начала заболевания во всех случаях показывали жидкость в барабанной полости. До лечения тимпанометрия была проведена 43-м больным, из них 22-м основной группы и 21-му контрольной группы. После лечения, спустя 2 недели были проведены контрольные тимпанометрические обследования 20-и больным (10 основной группы и 10 контрольной группы). У больных основной группы жидкость в барабанной полости не была обнаружена ни в одном случае, а в контрольной группе - в 3-х случаях.

Следует отметить, что больным основной группы парацентез не потребовался, а в контрольной группе 3-м пациентам пришлось провести парацентез, 4-м - заменить антибиотик.

Из вышеизложенного явствует, что у пациентов, которые применяли мукорегулирующий препарат в комбинации с антибиотиками для лечения осложненных форм отитов значительно быстрее нормализовалась дренажная и вентиляционная функции слуховой трубы, в более короткий срок было устранено воспаление. На 3-й день лечения восстанавливались контуры барабанной перепонки, жидкость в барабанной полости не обнаруживалась и ни в одном случае не потребовалось проведения парацентеза.

При лечении осложненных форм острого среднего отита (III стадия) мукорегулирующие препараты в комбинации с антибиотиками являются весьма эффективным средством: исключают необходимость парацентеза и уменьшают число осложнений; повышают эффективность сопутствующей антибиотикотерапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н.В. Оптимизация антибактериальной терапии в педиатрии, современные тенденции // Русский Медицинский Журнал – 1997. - т. 5. – N 24. - С. 1597-1601.
2. Джером Клейн Терапия острого среднего отита в эру изменения чувствительности к антибактериальным препаратам // Новости МСРПА. – 1999. - выпуск 2. – N2. – С. 4-6.
3. Каманин В.И., Егорова О.Л. Острый средний отит у детей: клиническое значение и антибактериальная терапия // Русский Медицинский Журнал. – 2000. - N20. - С. 57.
4. Козлов М.Я. Острые отиты у детей и их осложнения. - М.: Медицина. – 1986. – С. 232, 136.
5. Кролина Л. Сравнение эффективности цефтриаксона и триметоприн-сульфаметоксазола при ОСО // Русский Медицинский Журнал. – 1997. – N 5(14). - С. 106.
6. Пальчун В.Т., Крюков А.Н. Оториноларингология. М.: 2001. - С. 397.
7. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 1997. - N4. - С. 20-24.

8. Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия острого среднего отита у детей // Медицина для всех – 1998. – N 2(8). – С. 22-29.
9. Baucher H. Новости Международного союза за разумное применение антибиотиков // МСРПА. – 1998. - N1. - С. 1-4.
10. Berman S., Byrns P.J., Bondy J., Smith P.J., Lezotte D. Otitis media – related antibiotic prescribing patterns, outcomes and expenditures in a pediatric // Medicaid population pediatrics. – 1998. - N 102. - (IPTI) P. 157.
11. Glaszton P.P., Hayem M., Del Mar C.B. Antibiotics for acute otitis media in children // Cochran Database Syst. Rev. – 2003. - N4. – С. 219.
12. Winter B., Gwalntey J.M. Otitis media. // In: Stein J.H. Internal Medicine-Mosby. – 1994. - P. 1867-1868.

## SUMMARY

### USAGE OF MEDICINES INDUCING SECRETOLYSIS IN TREATMENT OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

**Gotsadze K., Gogatishvili R.**

*Department of Oto-rhyno-laringology, M. Guramishvili Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia*

Acute otitis media is one of the most common diseases in childhood and adolescence. Its incorrect and non-rational treatment increases the frequency of complicated acute forms of the disease. Objective of the study was to define effectiveness of mucoregulatory medication (namely Sinupret produced by Bionorica A.G. Germany) for treatment of complicated forms of AOM along with antibiotics in children.

The trial has been conducted at Tbilisi M. Guramishvili Pediatric Clinic. It represented a randomized controlled trial of two prescribing strategies for acute otitis media. The participants have been 64 children with AOM-preperforation stage. Among them 32 patients (study group) got oral antibiotics - Amoxicillin along with the mucoregulatory remedy (Sinupret) and the rest 32 patients (control group) received Amoxicillin orally (Amoxicillin was used 40-45 mg/kg/24h in children and 1,5-3g/24h in adults) divided in three administrations.

The clinical effect of treatment was assessed according to the following data: subjectively-complaints of patients; objectively-clinical examination data (otoscopy), blood test data; tympanometric data.

Measurements have been conducted at the beginning of treatment, on the third, seventh days, at the end of the course of treatment and two weeks later. Subjectively patients complained about unbearable pains in the ear, anxiety, abrupt reduction of hearing, murmurs in the ears acquiring pulsative nature, high temperature.

For the treatment of complicated forms of acute otitis media (III stage) mucoregulatory remedies in combination with antibiotics were quite effective. It reduces necessity of paracentesis; increases the efficiency of accompanying antibiotic therapy and reduces frequency of complications.

**Key words:** sinupret, acute otitis media, mucoregulatory remedy.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ СЕКРЕТОЛИЗИС ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

Гоцадзе К.Т., Гогатишвили Р.Т.

*Тбилисская педиатрическая клиника им. М. Гурамишвили*

Острый средний отит (ОСО) является наиболее частым заболеванием детского возраста. Неправильное и нерациональное лечение увеличивает частоту осложненных форм ОСО.

Целью нашего исследования явилось определение эффективности мукорегулирующих средств, в частности, препарата синупрет в лечении осложненных форм ОСО в сочетании с антибиотиками в детском возрасте.

Исследование было проведено в г. Тбилиси на базе педиатрической клиники им. М. Гурамишвили. Под наблюдением находились 64 больных с диагнозом ОСО доперфоративной стадии. Из них 32 (основная группа) получали пероральный антибиотик – амоксицилин с мукорегулирующим препаратом синупрет, а остальные 32 больных (контрольная группа) получали амоксицилин перорально (40-45 мг/кг/сут., в 3 приема.)

Клинический эффект лечения оценивался по следующим параметрам: субъективные – жалобы больных; объективные - данные клинического осмотра (отоскопическая картина), данные анализа крови, тимпанометрического исследования.

Контроль осуществлялся в начале лечения, на 3-й и на 7-й дни лечения, по окончании курса лечения и спустя две недели после лечения.

Субъективно больные жаловались на нестерпимую боль в ухе, беспокойство, резкое понижение слуха, шум в ушах пульсирующего характера, высокую температуру.

При лечении осложненных форм ОСО мукорегулирующие препараты в комбинации с антибиотиками являются весьма эффективным средством: исключают необходимость парацентеза и уменьшают число осложнений; повышают эффективность сопутствующей антибиотикотерапии.

*Научная публикация*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СЕРДЦА

Чумбурдзе В.Б., Кикалишвили Т.Т., Сулашвили Т.Г.

*Статья представлена действ. членом АН РФ и АН Грузии, профессором Н.Н. Кипшидзе*

*Национальный центр терапии Грузии*

Хроническая недостаточность сердца (ХСН) является одной из частых причин смертности и инвалидности в развитых странах. ХСН болеет приблизительно 1-2% населения, и она является единственной патологией, частота которой продолжает увеличиваться в существую-

щей популяции. С помощью разработанных за последние 15 лет новых способов фармакотерапии, в частности, ингибиторов ангиотензин - превращающих ферментов достигнуты большие успехи. Несмотря на это, прогноз больных с ХСН остается неблагоприятным [1,4,8,11].

В связи с актуальностью проблемы, в мире продолжается поиск новых альтернативных методов консервативной терапии [2,5,12], среди них – применение таких метаболических средств, которые действуют на отдельные механизмы энергетического обмена сердца. К данной группе препаратов относится милдронат. Он обеспечивает защиту клеток миокарда от ишемии путем воздействия на различные узлы метаболизма. Механизм действия милдроната основывается на его влиянии на биосинтез карнитина. В условиях ишемии, путем ингибирования  $\gamma$ -бутиробетаина, милдронат определяет биосинтез карнитина и обеспечивает транспорт длинноцепных жирных кислот через внутренние мембраны митохондрий [7,9,17].

Таким путем происходит замедление  $\beta$ -оксигенации и предотвращение отложения в митохондриях активных форм не окисляющихся кислот - ацилкарнитина и ацилкоэнзима-А [3,5,10,15]. Милдронат также активирует NO-биосинтез и вызывает стимуляцию окисления глюкозы, тем самым, уменьшая потребление кислорода ишемическими клетками, сохраняя способность синтезировать и потреблять АТФ в условиях уменьшенного кровообращения [1,6,19].

Вышеизложенное определяет уникальные цитопротекторные свойства милдроната при ишемических повреждениях различной этиологии [1,3,7,9,17].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности милдроната в комплексном лечении больных хронической недостаточностью сердца.

**Материал и методы.** В исследование были включены 100 больных с ХСН III-IV функционального класса (ФК) NYHA.

Критериями выбора были:

1. Сердечная недостаточность III-IV Ф.К. NYHA.
2. Диагноз хронической сердечной недостаточности поставлен не менее чем за 3 месяца до включения в исследование.
3. Фракция выброса <35%.
4. Стабильное состояние больных, находящихся в течение 2-х недель на подобранной базисной терапии (диуретики,  $\beta$ -блокаторы, АПФ-ингибиторы, гликозиды).
5. Возраст больных обоих полов - от 30 до 70 лет.
6. Согласие больных на участие в исследовании.

После оценки указанных параметров, больным назначался милдронат в дозе 1000 м.д. 500 м.д. 2 раза в день в виде курсовой терапии. Длительность курса составила 3 месяца, с одномесячным интервалом между курсами. Исследование продолжалось 9 месяцев. Критериями оценки эффективности препарата явились клинический статус больного, субъективные и объективные

симптомы ХСН, динамика ФК NYHA ХСН, систолический и диастолический объемы, фракция выброса, состояние качества жизни пациентов и толерантности к физической нагрузке, мониторинг побочных явлений препарата.

Оценка отмеченного происходила при повторных визитах раз в 3 месяца. Толерантность к нагрузке определялась с помощью теста нагрузки методом ходьбы по ровной поверхности в течение 6 минут. До начала теста больной находился в состоянии покоя, фиксировалась частота сердечных сокращений, количество дыхательных движений в минуту, артериальное давление. Ходьба должна была быть максимально быстрой. Спустя 6 минут после начала измерялся пройденный путь, определялись показатели гемодинамики. В случае возникновения болевого синдрома или выраженной одышки, тест прекращался и фиксировалось время.

Определение качества жизни происходило по стандартному вопроснику Миннесоты, состоящего из 21 пункта. Каждый вопрос оценивался по 5-балльной системе. Больной соответственно своему самочувствию сам выбирал балл. Производилось суммирование окончательных данных.

С помощью эхокардиографии оценивались конечный систолический и диастолический объемы, фракция выброса. Артериальное давление и частота сердечных сокращений определялись путем 3-х кратного измерения в сидячем положении спустя 5 минут.

Больным проводилось электрокардиографическое обследование с использованием аппарата с 12-ю отклонениями. Мониторинг побочных эффектов препарата проводили при всех повторных визитах, а также с помощью телефонной связи.

**Результаты и их обсуждение.** Из семидесяти пациентов, которые принимали милдронат, в процессе наблюдения живыми остались 66. Один пациент умер внезапно, спустя 10 дней после начала исследования. Предположительной причиной смерти явилось тромбоэмболическое осложнение. Причиной смерти трех других пациентов была желудочковая фибрилляция. Эпизоды желудочковой тахикардии у этих пациентов наблюдались и до начала исследования, воздействие милдроната на данный факт не подтверждается. 5 пациентов отказались от повторных визитов. Исследование закончил 61 пациент. Из исследования не выбыли пациенты контрольной группы, которая была представлена тридцатью пациентами.

У всех пациентов, на фоне терапии милдронатом значительно улучшилось самочувствие. Особенно следует отметить уменьшение интенсивности одышки и слабо-

сти, увеличение субъективного ощущения толерантности к физической нагрузке. По объективной оценке отмечено уменьшение качества цианоза, интенсивности симптоматического застоя в больших и малых кругах кровообращения, что в контрольной группе отмечалось с меньшей интенсивностью.

На фоне терапии милдронатом изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также статистически значимой разницы этих двух показателей у больных основной и контрольной групп не зафиксировано.

Динамика клинической картины находилась в полном соответствии с данными эхокардиографии. Таким образом, у пациентов, принимающих милдронат, отмечалось уменьшение конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка. Конечный систолический объем в среднем уменьшился от 82,4 до 80,6; диастолический от 163,5 до 156. Вырос ударный объем (в мл) от 66,9 до 71,1, а в контрольной группе данные изменения были выражены незначительно. С точки зрения статистики значительно выросла фракция выброса (%) от 35,0 до 40,0 и была значительно больше, чем после исследования контрольной группы (таблица).

Таблица. Динамика функциональных показателей левого желудочка

Показатели	До лечения	После лечения
Конечный систолический объем (мл)	82,4	80,6
Конечный диастолический объем (мл)	163,5	156
Фракция выброса (%)	35	40

При использовании теста 6-минутной нагрузки методом ходьбы отмечено значительное изменение выполненной работы. После лечения милдронатом пройденный путь увеличился в среднем на 40-50 метров. Кроме того, значительно улучшилось качество субъективных ощущений (одышка, слабость, учащение сердцебиения), которые сопутствуют выполнению теста, и часто являлись причиной довременного его прекращения.

В контрольной группе эти изменения выражены с меньшей интенсивностью. С помощью стандартного вопросника Минесоты, который позволяет произвести оценку качества жизни больного, в группе милдроната общая сумма баллов уменьшилась в среднем на 15-20, что свидетельствует об улучшении состояния больных.

Таким образом, у пациентов дополнительно принимающих милдронат, после курса лечения отмечались статистически значимые изменения фракции выброса (%), конечного систолического и диастолического объема (мл), ударного объема (мл).

Исходя из этого, улучшение сократительной функции левого желудочка определило положительный клинический эффект терапии милдронатом.

При оценке клинического эффекта милдроната, как лечебного средства ХСН, необходимо отметить, что данный препарат увеличивает толерантность тканей организма к гипоксии, особенно почек, головного мозга, тканей скелетной мускулатуры, гипоперфузия которых в большем проценте определяет клиническую симптоматику ХСН [4,11,13,15].

Кроме того, милдронат, путем воздействия на механическую резистентность эритроцитов, реологические свойства крови, улучшает транспорт кислорода [11,13,18].

Таким образом, стимулирующим влиянием милдроната на экстракардиальные компенсаторные механизмы гемодинамических нарушений объясняется увеличение толерантности к физической нагрузке на фоне его лечения по сравнению с контрольной группой [3,7,12,19].

Учитывая результаты исследований других авторов [5,7,12,16], а также собственные данные можно заключить, что милдронат является эффективным и безопасным средством в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

Включение милдроната перорально в суточной дозе 1000 мг в комплексную терапию при ХСН положительно действует на клинико-гемодинамический статус больного и не вызывает побочных явлений.

Прием милдроната ускоряет достижение компенсаторного состояния ХСН и повышает толерантность к физической нагрузке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова К.М., Скоробогатко О.Г. Возможность метаболической коррекции застойной сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии // Лики Украина. – 1999. – N10-11. – С. 54-56.
2. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Семенова С.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 1999. – N6. – С. 94-97.
3. Кошельская О.А. Влияние милдроната на физическую работоспособность, показатель гемодинамики и кислородного баланса организма больных стенокардией напряжения: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Томск: 1990. – 23 с.
4. Люсов В.А., Савчук В.И., Дудаев В.А. и др. Влияние милдроната на электрическую активность миокарда. - Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. – Рига: Зинатне. -

1991. – Вып. 19. – С. 153-158.
5. Недошвин О.А., Кутузова А.З., Перепеч Н.Б. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // Клиническая Медицина. – 1999. – N3. – С. 41-43.
6. Савчук В.И., Новикова Е.Б., Жемерикина Е.Б. и др. Экспериментальное и клиническое исследование коронарного кровообращения при применении милдроната // Кардиология. – 1999. – N1. – С. 17-19.
7. Шутенко Ж.В., Приедна И.А., Калвиньш И.Я., Лукевиц Э.Я. Воздействие структурного аналога – бутиробетаинамилдроната на карнитинзависимый метаболизм в динамике // Фармакология и токсикология. – 1999. – N1. – С. 24-26.
8. Шутенко Ж.В., Приедина И.А., Межапуке Р.Я. и др. Влияние ингибитора биосинтеза карнитина милдроната на некоторые показатели липидного обмена у крыс // Фармакология и токсикология. – 1999. – N2. – С. 55-56.
9. Akhras F., Jakson G. Efficacy of Nifedipine and isosorbide mononitrate in kombination with atenolol in stable angina // Lankel. - 1991. - v. 338. - P. 1036-1039.
10. Asaka N., Muranaka Y., Haiashi Y. et al. One year result: from the global Utilisation of streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries(GUSTO) trial // Cirkulation. - 1999. - v.15. - P. 93.
11. Dalla-Volta S., Managlino G., Dalla Valentine P. et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina a double blind. Crossover studi // Cardiobask. Drugs Thel. - 1998. - v. 4. - P. 853-860.
12. Borg G., Lindroim H. Exercise performance and perceived exertion in patients with coronary insufficiency, arterial hypertension and vasolegatoric athenia // Acta Med. Scand. – 1970. – v. 187. - Suppl. 17. – P. 17 - 26.
13. Cody R.J. Clinical trails of diuretic therapy in heart failure: research directions and clinical considerations // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1993 – v. 22. - N4. – Suppl A. – P. 165A-171A.
14. Packer M. A novel approach to the development of positive inotropic agents for chronic heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – v. 26. – Suppl. I. - P. S52 – S56.
15. Skarda I., Dzerve V., Klincare D. et al. Changes of the patients common state and hemodynamic parameters due to long-term mildronate treatment of congestive heart failure // Heart Failure 95: 1st International Congress: Abstracts. – Amsterdam: 1995. – P. 11.
16. Vittner V., Wainer D., Yusur S., Rogels W.J., Meinture K.M., Bangivela S.I., Kronenberg M.W., Kostis J.B., Kohn R.M., Guillote M., Grenberg B., Woods p., Bouras M.G. For the SOLDS investigators, Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction // JAMA. - 1993. - v. 270. - P. 1702-1707.
17. Borg G. A category scale with ratio properties for intermodal and interindividual comparisons // In: Geissler H.G., Prezolds P. eds. Psychophysical. Judgement and the process of perception. - Berlin: VEB Verlag der Wissenschaften. – 1982. - P. 26-34.
18. European Heart Failure training Group. Experience from controlled trial of physical training in heart failure. Protokol and patient factors in effectiveness in the improvement in exercise tolerance // European Heart Journal. - 1989. - v.19. - P. 466-475.
19. Lucas C., Stevenson L.W., Johnson W., Hartley H., Hamilton M.A., Walden J., Lem V., Eagen Bengsten E. The 6-minute walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure;

aerobic capacity and survival // American Heart Journal. – 1999. - v. 34. - P. 633-640.

## SUMMARY

### DEFINITION OF THERAPEUTIC EFFECT OF MILDRONATE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**Chumburidze V., Kikalishvili T., Sulashvili T.**

*National Centre of Therapy, Tbilisi, Georgia*

In developed countries chronic heart failure (CHF) is one of the main reasons of death and physical disability. CHF affects approximately 1-2% of the population and its prevalence is still increasing.

Today ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers, diuretics are the first line drugs in treatment of CHF. Mildronate is a new drug optimizing cardiac energy metabolism and could be an effective approach in CHF patients' management.

The aim of the study was to investigate the efficacy and safety of mildronate in treatment of CHF (NYHA III-IV funct. class) patients. 110 patients with CHF, stable on conventional treatment (diuretics, ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers, digoxin), were treated additionally with mildronate. Assessment was performed with clinical data, FC change, ECO-cardiography, 6-minute walk test. Mildronate showed to be an effective drug in complex treatment of chronic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure, mildronate, efficacy.

## РЕЗЮМЕ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СЕРДЦА

**Чумбуридзе В.Б., Кикалишвили Т.Т., Сулашвили Т.Г.**

*Национальный центр терапии*

Хроническая недостаточность сердца (ХСН) является одной из частых причин смертности и инвалидности в развитых странах и единственной патологией, частота которой продолжает увеличиваться. В связи с актуальностью проблемы, в мире продолжается поиск новых альтернативных методов консервативной терапии.

Сегодня ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы и диуретики являются средствами первой необходимости в лечении ХСН. Милдронат – новый препарат, оптимизирующий сердечный метаболизм больных ХСН.



Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности милдроната в лечении больных ХСН (III-IV функционального класса NYHA). 100 пациентов ХСН, резистентных к обычному лечению (диуретики, ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, дигоксин), получали дополнитель-

но милдронат. Оценка произведена по клиническим данным, изменению конечного систолического объема, фракции выброса, данными эхокардиографии, 6-минутным тестом ходьбы. Милдронат оказался эффективным препаратом в лечении хронической недостаточности сердца.

Научный обзор

## FACTORS RELATED TO THE PROCESS OF SEEKING AND COMPLETING TREATMENT FOR DRUG ABUSE. (QUALITATIVE METHODS IN DRUG ABUSE RESEARCH)

Otiashvili D., Djordjevic A., Morales D., Parsons A., Platt E., Stempluk V.

Johns Hopkins University, School of Public Health

*Qualitative methods in drug abuse research.* Numerous studies have demonstrated the effectiveness of drug abuse treatment. Yet many drug abusers do not enter treatment, many who do enter leave prematurely, and relapse following treatment is common. Study of drug abuse treatment has largely relied on quantitative research methods. The importance of increasing the use of qualitative methods in substance abuse research appears frequently in the literature. Important areas for qualitative research include factors that facilitate and hinder treatment entry among out-of-treatment drug users, treatment engagement and compliance. Understanding why they do not seek treatment or why they drop out may provide valuable information that can be fed back into improving the program.

A comprehensive review of both quantitative and qualitative literature on reasons for entering treatment for substance abuse suggested that the way toward a fuller understanding was through qualitative research [19]. Many studies and reviews suggested a combination approach to substance abuse research. They found that the largest hole in the current literature is an understanding of the client's perspective. For instance, Reisinger et al [17] found that typical quantitative methods for measuring outcomes were different from clients' experiences in treatment. And through qualitative research methods they were able to better understand the complexity between these outcomes and the clients' perspectives on success.

Identity appears to be a key factor both in 'rationalizing' substance abuse and in triggering and moving through the recovery process. In a qualitative study of female Pu-

erto Rican addicts, Hardesty and Black [10] noted that maintaining a sense of being a mother grounded women addicts amidst the 'dislocation' that characterized their lives as substance abusers. They noted that many women felt that their options were extremely limited in terms of other roles that they might be able to play in life (i.e. worker). Therefore, these women concentrated their identities into their roles as mothers and seemed able to justify their substance abuse as long as they were able to maintain control of their 'motherhood' role. When their abilities to play the role of 'mother' were compromised due to their problems with substance abuse (i.e. if their children were removed from the home by a social service department), these women were devastated. Their devastation was marked either by further descent into addiction, or motivation for recovery.

Likewise, in an in-depth study of 3 women recovering from alcoholism, Paris and Bradley [15] noted that the decision to recover was often sparked by a "pivotal event": for one woman, it was acknowledging her identity as an "Alcoholic" after her drinking had deteriorated other identities (such as wife, friend, and worker) [15]. For another, it was an episode in which her identity as someone who was able to remain productive at work was challenged by an episode in which she collapsed at the office after drinking and taking pills to stay awake. In a study of shifts in health behavior change, Kearny et al. [13] noted that the 'turning point' at which individuals began to change their behavior came when these individuals engaged in a process of 'critical self-appraisal', recognizing that their behavior was in conflict with their desired goals, values and identities [13].

*Spirituality.* Although spirituality has long been a focus in substance abuse recovery programs such as Alcoholics and Narcotics Anonymous (which emphasize having faith in some type of ‘higher power’ as a critical part of the process of recovery from addiction), it has only recently become the focus of research in the substance abuse field and as well as in the health policy environment. In a review of the role of spirituality and faith-based organizations in substance abuse treatment and a quantitative review of the role of spirituality and religion in drug abuse, Hester notes that active spiritual involvement (even if it is at a relatively ‘crude’ level) can reduce the risk of using alcohol and other drugs, that individuals suffering from drug abuse tend to have a low level of religious engagement, and that spiritual ‘re-engagement’ was correlated with recovery [11]. Indeed, in a qualitative study of positive byproducts of chemical dependency struggles, focus group participants noted that increased spirituality was often among the foremost of these byproducts [14]. Another qualitative study based on observations and focus groups of 12 step programs (of which Alcoholics Anonymous and Narcotics Anonymous are models), study participants talked extensively about spirituality on many levels. They noted a ‘spiritual connection’ to other people in their program and emphasized the importance of faith in a higher power (religious, spiritual, or program-based) in being able to change behavior because it allowed them to resist the temptation to use drugs or alcohol that they acknowledged they had been unable to control on their own.

*Barriers to treatment.* Any discussion of substance abuse treatment readiness must examine the array of perceived barriers to treatment among drug users. Drumm et al. [8] discusses the special challenges this population poses for the public health system and drug treatment providers; however, from the perspective of the drug-using population, the issue of equitable access remains an important concern. The article describes drug users’ accounts of the difficulties with accessing the formal health care system.

Numerous studies highlight gender-specific barriers to treatment. One such study reviewed perceptions of female substance abusers regarding accessing the formal treatment system. The issues that were raised ranged from social stigma and labeling, insufficient information about available treatment options and concerns about the childcare, to costs of inpatient treatment and resistance to treatment modalities involving confrontation [6]. The fear of stigmatization among male and female substance abusers also was found to be a main barrier to treatment entry by Cunningham et al. [7] and Grant [9]. Female drug users’ report additional concerns such as the presence of men in counseling sessions and perceptions of stereotypical views held by staff in these programs. Kaskutas [12] reported similar concerns of women regarding Alcoholics Anonymous and other 12-step programs, including feeling they did not fit

in, that it was too negative, too religious, and too male dominated. An additional barrier was a lack of awareness or denial of an addiction problem. Power et al. [16], using the Grounded Theory model, found that women’s concerns clustered in four main areas: a) instrumental (childcare, affordability, lack of immediate response to initial phone call, rigidity of program, b) societal attitudes (negative and moralistic views), c) partners resistance to treatment (not acknowledging the existence of the problem) and d) psychological issues (entering treatment seemed a frightening experience).

*Client Satisfaction.* Other studies elucidate substance abusers’ dissatisfaction with the inflexibility of medical management programs such as methadone maintenance programs, which often prevent clients from obtaining full-time employment because of the need for daily clinic visits [1]. Battjes et al. [3], highlight ethnographic findings and recommendations from a meeting of national experts, including the development of flexible treatment approaches that are taking into account patients’ life circumstances, and services research to improve the organization and delivery of drug abuse treatment.

*Client motivation and treatment outcomes.* While there is a dearth of qualitative research on substance abuse treatment, discussion of the complex relationship between client motivation and treatment engagement is abundant in existing accounts. Reisinger et al. [17] examined the issue within the context of traditional measurement of treatment outcomes. The researchers report that outcomes of substance abuse treatment programs historically have been measured by successful program completion, reduced drug use and illegal activity, and improved social functioning (employment, education, etc.); whereas their qualitative study suggests that typical outcome measures may differ from clients’ experiences in treatment. In-depth interviews with adolescents in an outpatient treatment program revealed the contradictions between traditional outcomes measures and perspectives on success held by clients and counselors. Researchers also made use of formal and informal participant observation and found that for many adolescents, the principal measure of success is their ability to learn how to “navigate the system” and achieve program completion in order to return to their pre-treatment drug using behavior. In contrast to that view is the perspective of the counselors in this program, who measured success according to clients’ engagement in treatment, a central theme in the substance abuse treatment literature.

One theoretical approach that frequently has been used to understand drug dependence treatment entry, permanence and outcomes is motivation. “The importance of motivation in the recovery process has been emphasized in various theoretical perspectives on recovery, including neurobehavioral programming, relapse prevention, and stages

of change, and has also been important in therapeutic community" [2]. "A number of studies have demonstrated a positive association between motivation and severity of substance use, and also indicate that severity of use appears more important than substance used. A number of other studies have demonstrated relationships between motivation and experiencing negative consequences of use, including problems with interpersonal relationships, employment, health and legal status, and collateral harm to one's family" [2]. Broome et al. [5] also found that the relationship between legal pressure and motivation differed based on treatment modality, with legal pressure negatively associated with motivation for outpatient drug free and short-term inpatient treatments, but unrelated to motivation for residential treatment. It is anticipated that motivation will be positively associated with the severity of substance use and the experience of negative consequences of that use, and it will be negatively associated with the extent of involvement in other deviant behavior [2]. The variables that showed association with motivation for treatment: length of substance use and prior substance abuse treatment; alcohol and other drug related problems; alcohol and other drugs caused emotional problems, caused reduced activities; detention in a juvenile facility or jail; experience a lot of pressure to be in treatment; satisfaction with the family; peer deviance; general mental distress and days of illegal activity [2].

*Discussion.* The main gaps in the literature are related to the lack of qualitative research done in the substance abuse field. Although extremely important in understanding substance abuse and treatment seeking in general, very few studies have been done looking at the perspectives of clients in treatment programs. Many articles suggest that more qualitative research be done to complement the extensive quantitative research body, and that it should focus on client perspectives. Understanding motivation for change and treatment readiness is key to understanding how to induct and engage drug users in treatment. The disjunction between the goals of treatment programs and those of many patients can have major impact on the treatment process.

Much of the research that does exist leaves one with the sense that substance abuse treatment is a linear process. Further study is required to fully describe the attributes of successful care and the pathways through which substance abusers achieve recovery. It rarely involves a linear process. Also missing from the literature are robust comparisons of different treatment modalities, particularly those that follow a social versus a purely clinical model. There is little documentation of the factors that contribute to drug users' successful re-entry into society. Additionally, there is minimal reference to client expectations of treatment and factors that influenced treatment-seeking behaviors.

Finally, understanding the complex relationships involved in substance abuse and treatment seeking as well as success in treatment is ideally suited for qualitative research methods. Samson et al. [18] suggests that for substance abuse treatment programs to be effective they need to be class-, culture-, and context-specific and that this is best done using qualitative research methods.

## REFERENCES

1. Adrian M., Dialogue: whose needs are to be met? Customer satisfaction with delivery of treatment services for heroin users // *Substance Use and Misuse*. - 2002. - N37(4). - P. 543-547.
2. Battjes R., Gordon M.S., O'Grady K.E., Kinlock T.W., Carswell M.A. Factors that predict adolescent motivation for substance abuse treatment // *Journal of Substance Abuse Treatment*. - 2003. - N24. - P. 221-232.
3. Battjes R., Onken L.S., Delany P.J. Drug abuse treatment entry and engagement: report of a meeting of treatment readiness // *Journal of Clinical Psychology*. - 1999. - N 55(5). - P. 643-657.
4. Boys A., Marsden J., Fountain J., Griffiths P., Stillwell G., Strang J. What influences young people's use of drugs? Qualitative study of decision-making // *Drugs: Education, Prevention and Policy*. - 1999. - N 6(3).
5. Broome M.E., Jones F.C. Focus groups with African American adolescents: enhancing recruitment and retention in intervention studies // *J. Pediatr. Nurs.* - 2001. - N 16(2). - P. 88-96.
6. Copeland J. A qualitative study of barriers to formal treatment among women who self-managed change in addictive behaviors // *Journal of Substance Abuse Treatment*. - 1997. - N 14(2). - P. 183-190.
7. Cunningham J.A., Sobell L.C., Sobell M.B., Agrawal S., Toneatto T. Barriers to treatment: why alcohol and drug abusers delay or never seek treatment // *Addict Behav.* - 1993. - N 18(3). - P. 347-53.
8. Drumm R.D., McBride D.C., Metsch L., Page J.B., Dickerson K., Jones B. The rock always comes first: drug users' accounts about using formal health care // *Journal of Psychoactive Drugs*. - 2003. - N 35(4). - P. 461-469.
9. Grant B.F. Barriers to alcoholism treatment: reasons for not seeking treatment in a general population sample // *J. Stud. Alcohol*. - 1997. - N 58(4). - P. 365-71.
10. Hardesty M., Black T. Mothering through addiction: a survival strategy among Puerto Rican addicts // *Qualitative Health Research*. - 1999. - N 9(5). - P. 602-619.
11. Hester. Spirituality and faith-based organizations: their role in substance abuse treatment // *Adm. Policy Ment Health*. - 2002. - N 30(2). - P. 173-8.
12. Kascutas L.A., Graves K. Relationship between cumulative exposure to health messages and awareness and behavior-related drinking during pregnancy // *Am. J. Health Promot.* - 1994. - N 9(2). - P. 115-24.
13. Kearny M.H., O'Sullivan J. Identity shifts as turning points in health behavior change // *Western Journal of Nursing Research*. - 2003. - N 25(2). - P. 134-152.
14. McMillan. Setting the agenda for consumer-oriented care in the new millennium // *Contemp Nurse*. - 2001. - N 10(1-2). - P. 5-6.
15. Paris R., Bradley C.L. The challenge of adversity: three narratives of alcohol dependence, recovery, and adult development // *Qualitative Health Research*. - 2001. - N 11(5). - P. 647-667.
16. Power R., Hartnoll R., Chalmers C. Help-seeking among illicit drug users: some differences between a treatment and nontreat-

ment sample // Int. J. Addict. - 1992. – N 27(8). – P. 887-904.  
17. Reisinger H.S., Bush T., Colom M.A., Agar M., Battjes R. Negotiation and engagement: how does one measure success // Journal of Drug Issues. - 2003. – N 33(4). – P. 777-801.  
18. Samson L., Singh R., Padmaja B. Qualitative research as a

means of intervention development // Addiction Research and Theory. – 2001. – N 9(6). –P. 587-599.  
19. Tsogia D., Copello A., Orford J. Entering treatment for substance misuse: a review of the literature // Journal of Mental Health. - 2001. – N 10(5). – P. 481-499.

## SUMMARY

### FACTORS RELATED TO THE PROCESS OF SEEKING AND COMPLETING TREATMENT FOR DRUG ABUSE (QUALITATIVE METHODS IN DRUG ABUSE RESEARCH)

Otiashvili D., Djordjevic A., Morales D., Parsons A., Platt E., Stempluk V.

*School of Public Health, Johns Hopkins University*

Numerous studies have demonstrated the effectiveness of drug abuse treatment. Yet many drug abusers do not enter treatment, many who do enter leave prematurely, and relapse following treatment is common. Understanding motivation for change and treatment readiness is key to understanding how to induct and engage drug users in treatment. To the extent that treatment programs focus initially on reducing drug use, rather than psychosocial problems that motivate individuals to seek treatment, treatment programs may fail to meet the primary needs of users and thus fail to attract or engage them.

Outcomes of substance abuse treatment programs histor-

ically have been measured by successful program completion, reduced drug use and illegal activity, and improved social functioning (employment, education etc). There is minimal reference to client expectations of treatment and factors that influenced treatment-seeking behavior. Studies that have assessed client dropout from substance abuse treatment have generally focused upon quantitative measures that attempt to determine what types of clients drop out or stay, or what types of characteristics best predict client dropout. Qualitative methods are the most appropriate to fill these gaps in substance abuse treatment research.

**Key words:** drug abuse, treatment, qualitative methods.

## РЕЗЮМЕ

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ. ОБЗОР КВАЛИТАТИВНОЙ (ЭТНОГРАФИЧЕСКОЙ) ЛИТЕРАТУРЫ

Отиашвили Д.Р., Джорджевич А. Моралес Д., Парсонс А.Х., Плат Е.Р., Стемплук В.

*Университет Джона Хопкинса, США*

Эффективность лечения лекарственной зависимости доказана множеством научных исследований и фактами излечения. Несмотря на это, большинство потребителей наркотиков не обращаются за лечением и многие, которые начинают лечиться, не доводят его до конца, следствием чего является рецидив зависимости. Научные исследования в области наркологии по сей день основывались на количественных методах. На сегодняшний день в научной литературе все чаще появляется информация о значении качественных (этнографических) методов исследования в области лекарственной зависимости.

По всем вышеперечисленным вопросам нами проведен анализ ретроспективной и текущей литературы, который представлен в виде аналитического обзора.

Осознание пациентом мотивации изменения своего поведения и готовности к лечению является самым важным для его вовлечения в лечебный процесс. Соответствие цели лечебной программы и желания пациента имеет решающее значение для эффективности лечения. Выяснение вопросов - почему потребители наркотиков не обращаются за помощью, каковы основные барьеры на этом пути и что их отталкивает в самом процессе лечения - позволит усовершенствовать методы лечения.

Проведенный нами анализ ретроспективной и текущей информации по указанному вопросу выявил преимущество этнографических методов исследования и их перспективность для устранения пробелов в области лечения лекарственной зависимости.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Г. Лежава*

## ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОРТИКАЛЬНОЙ КОСТИ И БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Копалиани М.Г.

*Лечебный комбинат №2, отделение ревматологии; Национальная ассоциация остеопороза*

Остеопороз является одним из наиболее распространенных заболеваний современности [1,3,10,11]. В структуре заболеваемости и смертности населения он занимает ведущее место наряду с инфарктом миокарда, онкологическими заболеваниями и внезапной смертью [1,10].

Социальное значение остеопороза определяется его осложнениями и последствиями – атраumaticкими переломами, что является причиной роста заболеваемости, инвалидности и смертности среди лиц пожилого возраста. Все это связано с огромными материальными затратами, вследствие чего остеопороз признан одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [1,10,11].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, среди различных форм остеопороза по частоте распространения лидирует постменопаузальный остеопороз [1,3,10]. Эту форму заболевания впервые описал Albright в 1940 году [5].

Начало менопаузы всегда и у всех женщин связано с дефицитом эстрогенов, однако остеопороз развивается только у 10-20% [8,9]. В настоящее время установлено, что важную роль в патогенезе постменопаузального остеопороза играют такие факторы, как определенная степень дефицита эстрогенов, низкая костная масса к началу менопаузы, нарушение костного формирования, повышение чувствительности костной ткани к паратиреоидному гормону и повышенная продукция цитокинов [8,9]. Все эти факторы присутствуют только у некоторых женщин в постменопаузальный период и усиливают снижение костной массы, вызванное эстрогенным дефицитом.

Целью нашего исследования явилось изучение показателей минеральной плотности кортикальной кости и биохимических маркеров костного метаболизма в зависимости от возраста пациентов и длительности менопаузы при постменопаузальном остеопорозе.

**Материал и методы.** В исследование включены 87 женщин в возрасте 40-70 лет с постменопаузальным остеопорозом. Из них 71 с естественной и 16 с искусственной (овариэктомия с гистерэктомией или без) менопаузой. По длительности и форме менопаузы больные были распределены на четыре группы.

I группа - длительность постменопаузы составила меньше 5 лет, n=14; II группа - длительность постменопаузы - 5-10 лет, n=20; III группа - длительность постменопаузы - больше 10 лет, n=37; IV группа - искусственная менопауза, n=16.

Диагноз остеопороза основывался на данных радиологических исследований и ультразвуковой денситометрии. Для уточнения диагноза, некоторым больным проводилось магниторезонансное компьютерное исследование.

Измерялись антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела по формуле: вес(кг)/рост(м). По суточному рациону обследуемых рассчитывалось суточное потребление кальция.

Выраженность болевого синдрома оценивалась в баллах по следующей шкале: 0 - отсутствие боли; 1 - боли после физической нагрузки; 2 - боли после незначительной физической нагрузки; 3 - боли при движении; 4 - боли при незначительном движении или в покое, нарушающие сон.

Скорость прохождения ультразвука (SOS) измерялась методом ультразвуковой денситометрии на аппарате Sound Scan Compact-(Mugiad-Israel), место измерения - диафиз большеберцовой кости, который представлен, в основном, кортикальной костью. Результаты оценивались по T-критерию (стандартное отклонение от минеральной плотности молодых, здоровых женщин). По рекомендациям ВОЗ  $T < -2,5$  расценивается как остеопороз,  $-1 > T > -2,5$  - как остеопения,  $1 > T > -1$  - как норма. Всем обследуемым проводилось рентгенологическое исследование позвоночного столба в боковой проекции. В периферической крови определялись уровень общего кальция и неорганического фосфора. Активность общей щелочной фосфатазы определялась двухфазовым, иммунорадиометрическим методом с использованием моноклональных антител. Для определения уровня остеокальцина применялся иммуноферментный метод с использованием моноклональных антител (Biosource Human Osteocalcin EASIA). В качестве маркера костной резорбции использовали уровень суточной экскреции кальция. Его определяли натошак в утренней порции мочи, спектро-фотометрическим методом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Excel-Windows и Medcalc Exe Statistical Software. Сравнительная достоверность равенства выборок оценивалась с помощью двухстороннего критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Ведущими клиническими симптомами у всех больных были боль различной интенсивности в позвоночнике и периферических костях, изменения походки и осанки, уменьшение роста. У 11 (12,6%) больных отмечалось значительное ограничение физической активности вследствие перелома одного или нескольких позвонков. У 18 (20,7%) женщин отмечалось уменьшение роста, что в среднем составило 3-5 см.

По литературным данным, для постменопаузального остеопороза характерно преимущественное поражение трабекулярной кости, что проявляется в изменениях его массы и архитектоники; повреждение кортикальной кости начинается гораздо позже и проявляется в истончении кортикального слоя [2,6]. Согласно нашим данным, остеопоротические изменения наиболее часто встречались в грудном и поясничном отделах позвоночника. Радиологическими исследованиями позвоночного столба в 18-и случаях были выявлены компрессионные деформации позвонков. Радиологически подтвержденные изменения коррелировали с длительностью менопаузы и более часто встречались в третьей группе больных, у которых длительность менопаузы превышала 10 лет. Следует отметить, что количество переломов в этой группе также больше, чем в остальных группах (таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика больных постменопаузальным остеопорозом

Группы больных по длительности менопаузы n=87	I группа <5 лет; n=14	II группа 5-10 лет; n=20	III группа >10 лет; n=37	IV группа искусственная менопауза n=16
<b>показатели</b>				
ср. продолжительность менопаузы (годы)	3,43±0,65	7,45±1,54	15,32±3,03	5,75±2,93
средний возраст (годы)	44,86±3,39	55,8±3,49	66,03±3,21	49,75±6,83
вес (кг)	64,5±9,8	76,8±8,5	75,3±8,75	72,4±4,96
рост (м)	1,65±0,04	1,63±0,04	1,65±0,06	1,63±0,04
индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	23,8±3,27	28,13±3,06	27,38±3,6	27,06±2,54
суточное потр. кальция (мг)	<700	<800	<750	<800
МПКТ T(SD)	-0,95±1,36	-2,01±1,25	-2,58±1,48	-1,98±1,66
вдовий горб (кол. %)	0	1-1,15%	10-11,49%	1-1,15%
грудной кифоз (кол. %)	0	5-5,75%	9-10,3%	4-4,59%
снижение роста (кол. %)	0	2-2,30%	13-14,94%	3-3,45%
интенсивность боли (баллы)	1,33±0,12	2,18±0,56	3,68±0,82	3,57±0,16
боли в позвоночнике (кол. %)	7-8,4%	16-18,3%	28-32,18%	11-12,6%
боли в периф. костях (кол. %)	6-6,9%	10-11,5%	24-27,6%	10-11,5%
переломы позвонков (кол. %)	0	3-3,45%	6-6,89%	2-2,30%
перелом лучевой кости (кол. %)	1-1,15%	2-2,30%	1-1,15%	2-2,30%
перелом голени (кол. %)	0	0	1-1,15	1-1,15

По данным ультразвуковой денситометрии нормальные показатели минеральной плотности кортикальной кости были выявлены в 14-и (16%), остеопенический синдром в 39-и (45%), остеопороз в 34-х (39%) случаях. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) коррелирует с длительностью постменопаузы ( $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ) и самые низкие ее показатели зафиксированы в III группе. Следует учесть, что эта группа больных представлена в основном пожилыми людьми (средний возраст 66,03±3,21 лет). Хотя на данном этапе исследования не установлена достоверная корреляционная связь между МПКТ кортикальной кости и возрастом пациентов ( $r=-0,30$ ;  $p>0,05$ ).

На основе анализа результатов ультразвуковой денситометрии создается впечатление, что использованный нами метод нередко создает прецедент гиподиагностики при постменопаузальном остеопорозе (23%). Это может быть объяснено тем, что позвоночник в основном представлен трабекулярной костью, а в нашем случае измерение проводилось в диафизе большеберцовой кости, представленной кортикальной костью.

Полученные нами результаты, с одной стороны, подтверждают литературные данные о том, что периферийная костная денситометрия не всегда полностью отражает процессы, протекающие в аксиальной части ске-

лета, а с другой стороны, результаты, полученные нами во II и III группах позволяют предположить, что повреждение кортикальной кости при постменопаузальном остеопорозе начинается гораздо раньше, чем это представлено в литературе; степень повреждения возрастает параллельно увеличению длительности менопаузы и возраста пациентов и отражает процесс генерализации остеопороза.

При изучении биохимических маркеров костного метаболизма у больных постменопаузальным остеопорозом наиболее высокие показатели суточной экскреции кальция были выявлены во II и III группах, где длительность менопаузы составила, соответственно, 5-10 и более 10 лет. Хотя достоверного различия в группах в зависимости от длительности постменопаузы не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Средние показатели активности общей щелочной фосфатазы во всех группах оказались в пределах нормы, за исключением 4-х случаев, где она оказалась незначительно повышена.

По литературным данным, уровень остеокальцина возрастает параллельно длительности менопаузы и отражает процесс усиленного ремоделирования костной ткани [4,7].

В нашем случае отмечалось недостоверное повышение уровня остеокальцина в 5-10 годы постменопаузы ( $p > 0,05$ ) с последующим достоверным снижением его уровня ( $p < 0,0001$ ) в III группе больных, где длительность постменопаузы и возраст пациентов наиболее высок.

Таблица 2. Показатели минерального обмена и биохимических маркеров костного метаболизма при постменопаузальном остеопорозе

группы больных n=87	общий кальций ммоль/л	неорган. фосфор ммоль/л	общая щелочн. фосфатаза ед/л	остеокальцин нг/мл	экскреция кальция ммоль/24ч
I гр. n=14	2,19±0,21	0,97±0,28	58,29±23,49	27,79±10,25	3,71±1,96
II гр. n=20	2,13±0,29	1,14±0,42	51,75±17,7	38,55±18,91	4,53±2,22
III гр. n=37	2,06±0,29	1,26±0,34	53,93±20,04	11,76±6,73	4,60±2,73
IV гр. n=16	2,10±0,26	1,16±0,36	57,94±23,16	16,88±11,99	4,07±1,93
норма	2,15-2,60	0,74-1,52	36-92	10,7-32,3	1,25-3,75

Это может быть объяснено снижением темпа ремоделирования на определенном этапе постменопаузы, что подтверждается и литературными данными [7]. Можно допустить, что усиленный обмен костной ткани в постменопаузе сопровождается количественным увеличением биохимических маркеров и этот процесс длится годами. Позднее функциональная активность остеобластов, которая изначально ниже остеокластов, понижается еще больше и дисбаланс между резорбцией и формированием возрастает в пользу резорбции. Можно предположить, что усиление обмена костной ткани - это возрастной процесс, протекающий с более выраженным подавлением процесса формирования, и ему сопутствует низкий показатель остеокальцина.

В группе больных с искусственной менопаузой полученные нами результаты отличаются от литературных данных, в соответствии с которыми остеопороз, развившийся в результате овариэктомии, является классическим примером остеопороза, протекающего с усиленным костным обменом (Woolf A.D., Dixon A.St.J. 1998). Поэтому ожидалось, что у больных, которым не проводилась гормонозаместительная терапия, значительные изменения были бы как со стороны минеральной плотности костной ткани, так и биохимических маркеров костного метаболизма. Исследования подтвердили, что этот контингент ни по рентгенологическим, ни по денситометрическим показателям, ни по количеству пере-

ломов существенно не отличался от других групп. Лишь в одном случае из шестнадцати произошло два дистальных перелома лучевой кости (Коллиса) подряд, в течение шести месяцев, через 2 года после операции. В этом конкретном случае биохимические маркеры костного метаболизма указывали на высокий темп ремоделирования, а ультразвуковой денситометрией были получены низкие показатели минеральной плотности кортикальной кости (T - 4,5 SD). Хотя нам неизвестно, какими были исходные показатели минеральной плотности костной ткани до операции, поэтому сложно оценить роль постоперативного дефицита эстрогенов с точки зрения изменений в минеральной плотности костной ткани.

Что касается биохимических маркеров костного метаболизма, то показатели остеокальцина в этой группе в пределах нормы, но достоверно ниже показателей в I ( $p < 0,05$ ) и II группах ( $p < 0,001$ ), представленных естественной менопаузой. Учитывая то обстоятельство, что суточная экскреция кальция почти идентична во всех группах, можно предположить, что дисбаланс между процессами резорбции и формирования более выражен при постоперативном остеопорозе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Остеопороз – актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. – 2000. - N1. – С. 9-10.

2. Вакс В.В., Яцишина О.Н., Марова Е.И. Системный остеопороз. – М.: 2000. – 156 с.
3. Доклад Европейского общества по остеопорозу в Совете Европы. – 1998.
4. Долгов В.В., Нрмакова И.П. Лабораторная диагностика обмена костной ткани // Остеопороз и остеопатии. – 2000. - N4. – С. 6-10.
5. Albright F., Bloomberg G. Postmenopausal osteoporosis // Trans. Assoc. Am. Phys. – 1940. - N55. - P. 298-305.
6. Brown J.P., Delmas P.D., Hernandez E.R., Revilla M., Seco C. et al. Active bone turnover of the corticoendosteal envelop in postmenopausal osteoporosis // J. Clin. Endocrin. – 1987. - N64. – P. 954-959.
7. Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover for the assesment of metabolic disease // Endocrin. Metab. Clin. North. Am. – 1999. - N19. – P. 11-18.
8. Sundeep K., Riggs L.B., Melton J. Клинический спектр остеопороза. - Остеопороз-этиология, диагностика, лечение. - Изд. Бином: 2000. – С. 230-240.
9. Линдсей Р. Дефицит эстрогенов. - Остеопороз-этиология, диагностика, лечение. - Изд. Бином: 2000. – С. 153-163.
10. World Congress on Osteoporosis. – Chicago: 2000.
11. WHO's concern about osteoporosis – Geneva: 1994.

#### SUMMARY:

#### ASSESSMENT OF CORTICAL BONE MINERAL DENSITY AND BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

**Kopaliani M.**

*Department of Rheumatology; Medical Combinat N2, Tbilisi, Georgia. National Association of Osteoporosis*

The aim of this study was to assess cortical bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism according to age of patients and menopause in postmenopausal osteoporosis. 87 women aged 40-70 years with radiologically documented postmenopausal osteoporosis were studied. Standard radiological investigation of spine and ultrasound densitometry was performed. Magnetic resonance imaging computed tomography was provided in some cases for establishing the diagnosis of osteoporosis. SOS (speed of sound) of cortical bone was measured in the middle of the tibia by ultrasound densitometer-Sound Scan Compact (Myriad-Israel).

Significant correlations were not found between the radiological changes of the axial skeleton and peripheral cortical BMD. Our results showed that cortical BMD correlates with the age of menopause ( $p<0,001$ ) and decreases as patients aged. The method of peripheral ultrasound cortical bone densitometry frequently leads to hypodiagnosis in postmenopausal osteoporosis (23%). Therefore this

method could not be used as an independent diagnostic tool and can be used for screening the elderly patients.

The investigation of biochemical markers of bone turnover showed significant decreases of osteocalcin in the group with the age of menopause more then 10 years ( $p<0,001$ ) while significant changes in calcium urinary excretion were not identified. That enables us to assume that misbalance between bone resorbtion and formation increases according to the age of menopause, towards the bone resorbtion.

**Key words:** cortical bone, mineral density, bone metabolism, biochemical markers, postmenopausal osteoporosis.

#### РЕЗЮМЕ

#### ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОРТИКАЛЬНОЙ КОСТИ И КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

**Копалиани М.Г.**

*Лечебный комбинат №2, отделение ревматологии; Национальная ассоциация остеопороза*

Целью нашего исследования явилось изучение показателей минеральной плотности кортикальной кости и маркеров костного метаболизма в зависимости от длительности менопаузы и возраста пациентов при постменопаузальном остеопорозе.

В исследование были включены 87 женщин с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 40-70 лет.

Исследование показало, что показатели минеральной плотности кортикальной кости коррелируют с длительностью постменопаузы ( $p<0,001$ ) и отражают процесс генерализации остеопороза. Ультразвуковая денситометрия кортикальной кости часто создает прецедент гиподиагностики при постменопаузальном остеопорозе (23%). Достоверность его показателей возрастает с увеличением возраста пациентов, что позволяет использовать этот метод для скрининга остеопороза в пожилом возрасте.

Изучение биохимических маркеров костного метаболизма показало, что после десяти лет постменопаузы интенсивность костного обмена снижается и дисбаланс между резорбцией и формированием увеличивается в ущерб процессам формирования, что проявляется в снижении показателей остеокальцина.

*Рецензент: д.м.н., проф. Л.О. Киласония*



## ДАННЫЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИЯХ С ДЕБЮТИРУЮЩИМИ ФЕБРИЛЬНЫМИ ПРИПАДКАМИ

Асатиани И.Г.

*Диагностический центр, г. Кутаиси; Тбилисская государственная медицинская академия, лаборатория магнитно-резонансной томографии при диагностическом центре*

Фебрильные судороги (ФС), относящиеся к группе провоцированных эпилептических припадков, представляют важную проблему, обусловленную их потенциальной возможностью трансформироваться в различные доброкачественные и резистентные эпилептические синдромы [4]. Показатель трансформации ФС в афебрильные судороги колеблется в пределах от 2-5% до 57-77% [5-15].

Трудность дифференциальной диагностики простых и сложных фебрильных припадков заключается в том, что локальное начало припадка, быстрая вторичная генерализация и уровень сознания в младенческом возрасте – трудно определяемые феномены.

В литературе все чаще появляются данные о фебрильных припадках, как риск – факторе височной эпилепсии (ВЭ) [8,9,11,12,16]. Причины, детерминирующие развитие ВЭ и ФС многообразны и могут быть представлены двумя основными группами: перинатальными и постнатальными. Многие авторы в качестве одной из главных причин развития ВЭ и ФС называют родовую травму [3]. Гибель нейронов при родовой травме обусловлена сочетанием трех механизмов: гипоксии, ишемии и повреждающего действия некоторых нейротрансмиттеров, в частности глутамата [2]. По данным Annegers J.F., Hauser A. et al. [6] пре- и перинатальные поражения нервной системы в 8-10% случаев оказываются этиологическим фактором эпилепсии.

Крайне актуальным вопросом является взаимосвязь ВЭ с длительным эпизодом ФС и развитием медиобазального височного склероза [13,14] синонимами которого являются: склероз гиппокампа, инцизуральный склероз, мезиальный темпоральный склероз (МТС).

Holthausen H. [10] обобщив данные литературы, установил, что частота ФС в группе больных со сложными парциальными приступами, варьирует в пределах от 9 до 38%.

Существуют два механизма формирования МТС: атипичные (сложные) ФС и перинатальная патология.

Высказано предположение, что у детей с генетической предрасположенностью к ФС перинатальная патология

может способствовать развитию длительных латерализованных фебрильных пароксизмов, что приводит к развитию мезиального темпорального склероза и образованию эпилептогенного фокуса в пределах височной доли [7]. МТС выявлен также у детей раннего возраста, умерших вследствие врожденных пороков развития или перинатальных поражений нервной системы, но никогда не страдавших судорогами.

Целью нашего исследования явилось определение аспектов нейровизуализации мезиального темпорального склероза и его связи с фебрильными судорогами. Разработка критериев его комплексной диагностики на основе интегративного использования данных электроэнцефалографии, клинических особенностей болезни и результатов томографической визуализации мозга.

**Материал и методы.** На базах лабораторий магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностического центра Тбилисской государственной медицинской академии и диагностического центра г. Кутаиси в период 2002-2004 гг. нами изучены 16 случаев височной эпилепсии с нейрорадиологическим диагнозом МТС.

Возраст больных варьировал в пределах от 14 до 59 лет (в среднем 34,5 год), среди них 10 пациентов – женского и 6 – мужского пола. В 9-и случаях была диагностирована левосторонняя, а 7-и – правосторонняя височная эпилепсия. В 10-и (62,5%) из 16 случаев МТС в анамнезе имелись фебрильно – провоцированные приступы сложного характера (с пролонгированным течением, фокальным компонентом, постиктальным периодом), в 1 случае (6,2%) черепно-мозговая травма, в 4-х случаях (25%) перинатальное повреждение нервной системы (родовая травма, интранатальная асфиксия), в одном случае – синдром Штурге – Вебера).

У 9 пациентов дебют ФС отмечался с 6 месяцев (в среднем 1,2±0,9 г). Общий период персистирования эпилептических припадков составил от 9 до 27 лет.

МРТ осуществляли в стандартных пульсовых последовательностях. SE и FSE исследования проводили в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях с преимуществом последней, позволяющей максимально достоверно визуализировать структуры базальных от-

делов височных долей, оценить морфологию гиппокампа и сопоставить конгруэнтность обеих височных долей [1].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ ЭЭГ данных выявил анатомо-электроэнцефалографическую корреляцию эпилептических изменений: фокальное замедление ритма в диапазоне Q – волн и пароксизмальную активность в виде отдельных острых и медленных волн, а также комплексов острая – медленная волна в пределах пораженной височной доли.

Клинические проявления ВЭ были крайне полиморфны и разнообразны, включая простые, сложные парциальные и вторично - генерализованные судорожные приступы или их сочетания. Сложные парциальные (психомоторные) приступы (СПП) составляли ядро “амигдалогиппокампальной” эпилепсии. Они имеют три критерия: выключение сознания с амнезией, отсутствие реакций на внешние раздражители, наличие автоматизмов. СПП может предшествовать аура, но они могут начинаться без нее.

До внедрения в клинику методов нейровизуализации установить этиологию ВЭ удавалось лишь в 28% случаев. С помощью МРТ структурные нарушения в височной доле верифицируются в среднем у 62% больных ВЭ.

По результатам МРТ во всех случаях обнаружены: уменьшение объема гиппокампа (рис 1), очаговая атрофия гиппокампа – проявляющаяся в расширении арахноидальных пространств в той или иной степени, расширение нижнего рога ипсилатерального бокового желудочка (рис 2), фокальное повышение T2 – сигнала – выражение глиозных изменений (рис 3), нарушение дифференциации серого и белого веществ.



Рис. 1. Коронарное T2 – взвешенное изображение – левосторонняя гиппокампаальная атрофия, выраженная преимущественно в головке гиппокампа

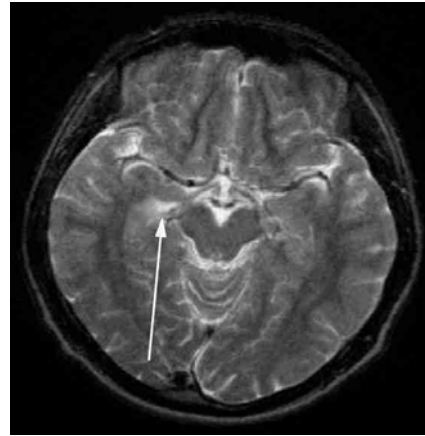


Рис. 2. Аксиальное T2 – взвешенное изображение – уменьшение объема правого гиппокампа вентро – медиально, вторичная дилатация нижнего рога бокового желудочка

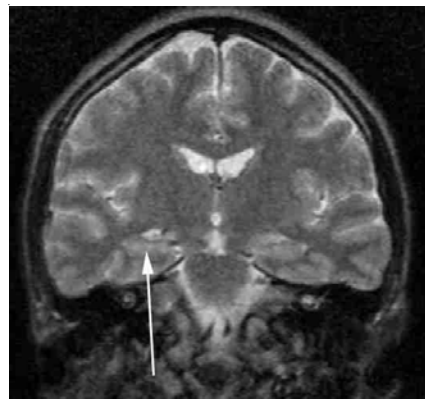


Рис. 3. Коронарное T2 – взвешенное изображение – повышение сигнала в правом гиппокампе (отображение глиозных изменений)

Комплексная оценка клинических и лабораторных (МРТ, ЭЭГ) данных во всех 16 случаях послужила основанием для установления диагноза резистентной симптоматической височной эпилепсии.

Анализируя полученные данные можно заключить, что комплексные фебрильные судороги и перинатальная патология часто предшествуют МТС, что необходимо учитывать при определении адекватной терапевтической тактики. МТС – объект комплексной диагностики, в структуре которой каждая составляющая (клинико-anamнестические данные, особенности ЭЭГ, показатели нейровизуализации) является облигантным условием постановки точного диагноза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов А.А., Перепелова Е.М., Демушкина А.А., Петрухин А.С. Значение нейровизуализации в диагностике мезиального темпорального склероза у детей // Ж. неврологии и психиатрии. – 2002. - N11. – С. 33-37.

2. Мухин К.Ю. Височная эпилепсия // Ж. неврологии и психиатрии. – 2000. - N9. – С. 48-54.
3. Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш. Эпилепсия. - М.: 1977. – 321 с.
4. Темина П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. - М.: Медицина. - 1999. – 654 с.
5. Aicardi I. Epilepsy in children. - N-I: Raven pres. – P. 1986. – 285 p.
6. Annegers I.F., Blakely S.A., Hauser W.A. et al. Recurrence of febrile convulsions in a population Based cohort II // Epilepsy Res. – 1990. – v. 5 - N2. – P. 209-216.
7. Gendes F., Anderman F., Dubeau F, et al. Early childhood febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: a MRI volumetric study // Neurology. – 1993. – N 43(6). – P. 1083-1087.
8. Falconer M.A. Mesial temporal (Ammons's horn) sclerosis as common cause of epilepsy, aetiology, treatment and prevention // Lancet. – 1974. - N2. – P. 767-770.
9. Hamati Handdad A. Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions // AAN. – 1998. - N50. – P. 917-921.
10. Holthausen H. Epileptic seizures and syndroms. - Red P. Wolf. – London: 1994. - P. 449-467.
11. Kodama K., Murakami A., Yamanouchi N. et al. MR in temporal lobe epilepsy: early childhood onset versus later onset AMI // Neuroradiologi. – 1995. – N 16(3). – P. 523-529.
12. Onsted C. Temporal lobe epilepsy the problem of aetiology and prophylaxis. – London: 1967. - N1. – P. 273-284.
13. Rayadnyaksha S., Shah K.N. Controverses in febrile seizures // Indian I. Pediat. – 2000. - N 67(1). – P. 71-79.
14. Shinnar Sh. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis // Epilepsy currents. – 2003. - v. 3. – P. 115-118.
15. Tsuboi I. Febrile convulsions in genetics basis of the epilepsies. – 1982. - P. 122-134.
16. Wolf P. Epileptic seizures and syndroms. - 1994. – P. 449-467.

## SUMMARY

### MRI FINDINGS IN PATIENTS WITH EPILEPSY DEBUTING WITH FEBRILE SEIZURES

Asatiani I.

*Kutaisi Diagnostic Centre; Laboratory of Magnetic Resonance Imaging, Diagnostic Center, Tbilisi State Medical Academy*

One of the most controversial issues in epilepsy research is whether prolonged febrile seizures (FS) cause mesial temporal sclerosis (MTS) and temporal lobe epilepsy (TLE).

Mesial temporal sclerosis is the pathological substrate found in patients with TLE and history of FS. The reasons that determine development of TLE and FC are presented by two main groups: perinatal and postnatal.

16 patients with TLE were examined to study the relation between FC and MTS. 10 patients (62,5%) had a history of complex febrile convulsions (with prolonged duration, focal features, postictal periods). We present specific magnetic resonance characteristics of mesial temporal sclerosis. Temporal size decrease and ipsilateral dilatation of the inferior horn of lateral ventricle were identified as specific MTS markers. One of the most characteristic magnetic resonance (MR) findings in temporal lobe epilepsy patients with FC is a high-signal area observable on T2-weighted images, mainly in the mesial temporal region.

**Key words:** febrile convulsions, temporal lobe epilepsy, mesial temporal sclerosis, MR findings.

## РЕЗЮМЕ

### ДАнные МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИЯХ С ДЕБЮТИРУЮЩИМИ ФЕБРИЛЬНЫМИ ПРИПАДКАМИ

Асатиани И.Г.

*Диагностический центр, г. Кутаиси; Тбилисская государственная медицинская академия, лаборатория магнитно-резонансной томографии при диагностическом центре*

В литературе все чаще появляются данные о фебрильных припадках, как риск-факторе височной эпилепсии. Причины, детерминирующие развитие ВЭ и ФС многообразны и могут быть представлены двумя основными группами: перинатальными и постнатальными.

Крайне актуальным вопросом является взаимосвязь ВЭ с длительным эпизодом фебрильных судорог (ФС) и развитием медиобазального височного склероза. Для рассмотрения нейровизуализационных аспектов мезиального темпорального склероза и его связи с ФС было изучено 16 случаев височной эпилепсии с нейрорадиологическим диагнозом-гиппокампадного темпорального склероза. В 10 (62,5%) из 16 случаев МТС в анамнезе имелись фебрильно спровоцированные приступы сложного характера (с пролонгированным течением, фокальным компонентом, постиктальным периодом).

По результатам МРТ во всех случаях обнаруживалось: уменьшение объема гиппокампа, очаговая атрофия гиппокампа проявляющегося расширением арахноидальных пространств в той или иной степени, расширение нижнего рога ипсилатерального бокового желудочка, фокальное повышение Т 2-сигнала.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Г. Ницуа*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГАХ У ДЕТЕЙ

Натриашвили Г.Дж., Натриашвили С.Г., Капанадзе Н.Б.

*Тбилисский государственный университет, педиатрическая клиника*

Эпилепсия - одна из наиболее актуальных проблем в педиатрической неврологии. Частота эпилепсии в детской популяции составляет 0,5-0,75% детского населения, а фебрильных судорог - до 5%. Заболевание затрагивает функции центральной нервной системы, имеет хроническое, прогрессирующее течение и высокий уровень инвалидизации. Несмотря на бурное развитие нейрофармакологии, синтез новых антиконвульсантов, лечение эпилепсии по сей день сопряжено с большими трудностями и эффективность ее не превышает 70-75%. Поиск путей лечения эпилепсии не теряет своей актуальности. Все большее значение при лечении эпилепсии придается комплексной терапии с использованием новых медикаментозных средств.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности мексидола для купирования эпилептических приступов и нормализации электроэнцефалографических патологических паттернов у детей.

**Материал и методы.** Наблюдались 80 детей в возрасте от 4-х до 16-ти лет (мальчиков – 47, девочек – 33), страдающих генерализованной эпилепсией. По формуле эпилептического приступа пациенты были диагностированы согласно классификации Киото и разделены на три группы: I группа – большие приступы – 46 детей; II группа – абсансы – 23, III группа – полиморфные приступы – 11 детей.

Под нашим наблюдением также находились 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 4-х лет (девочек – 58, мальчиков – 42), у которых был отмечен первый эпизод фебрильного приступа. На сегодняшний день критериями для назначения антиконвульсивной терапии при первом эпизоде фебрильных судорог являются следующие признаки: манифестация первого эпизода фебрильных судорог до 15 месяцев, развитие приступа после длительного периода подъема температуры или ее падения, значительные изменения на ЭЭГ спустя 10 дней после развития приступа, наследственная отягощенность по эпилепсии, продолжительность фебрильных судорог более 15 минут или фокальный характер приступа, наличие неврологического дефекта.

Антиконвульсивная терапия не назначалась ни одному из детей, если у них не отмечались как минимум, два признака из перечисленных шести.

Пациенты всех возрастных групп прошли комплексное клиничко-параклиническое обследование: тщательное исследование анамнеза для выявления наследственных и перинатальных факторов, оценку неврологического статуса, скрининг-тест для исключения ферментопатии, изучение биоэлектрической активности головного мозга с использованием 16-канального венгерского аппарата “MEDICOR”, компьютерную топографию ЭЭГ головного мозга аппаратом “BRAIN SURVEYOR” фирмы SAICO, нейровизуальное исследование с использованием магнитно-резонансной и спирального типа компьютерной томографии.

Обследование пациентов в динамике проводилось с трехмесячным интервалом. Катанез включал 6 месяцев.

Всем пациентам, страдающим генерализованной эпилепсией, проводилась антиконвульсивная терапия хронической формой депакина, в дозе 30-40 мг/кг массы, 2-х разовым приемом.

Находящиеся под нашим наблюдением больные генерализованной эпилепсией в зависимости от вида лечения были разделены на 2 группы (основную и контрольную):

Основную I группу составили 40 детей, в схему лечения которых вместе с депакином включался мексидол в суточной дозе 5 мг/кг массы. Данная конкретная доза была определена на предшествующем этапе в результате эмпирического наблюдения над пациентом.

II (контрольную) группу составили 40 детей, которым проводилось только антиэпилептическое лечение.

На две группы были разделены также пациенты с фебрильными приступами: основную группу составили 50 детей, которым проводилась монотерапия мексидолом, контрольную группу составили также 50 детей, не получавшие лечение.

Согласно клиническим показателям ЭЭГ больных эпилепсией основной и контрольной групп до начала лечения достоверных различий не отмечалось. В обеих исследуемых группах патологические паттерны ЭЭГ

были представлены как резкая двухсторонняя диффузная патология за счет серийной смены генерализации полиморфных волн и пико-волнового компонента остромедленного потенциала, на фоне дизритмии сохраненной корковой или медленноволновой активности - серийная смена – 3 пико-волновой генерализации как в фоновой ЭЭГ, так и в условиях функциональной пробы.

Согласно показателям ЭЭГ дети с фебрильными припадками были распределены следующим образом: в основной группе в 34 (68%) случаях были выявлены изменения паттернов ЭЭГ в виде умеренной диффузной дизритмии, на фоне которой периодически регистрировался пароксизмальный комплекс с тенденцией генерализации. ЭЭГ 16-ти пациентов была в пределах возрастной нормы.

Что касается контрольной группы, то у больных этой группы патологические паттерны ЭЭГ были зарегистрированы в 28 (58%) случаях.

**Результаты и их обсуждение.** Оценка эффективности применения мексидола проводилась в динамике с учетом клиничко-параклинических корреляций заболевания раз в три месяца.

В результате исследования было выявлено, что применение депакина в сочетании с мексидолом в лечении больных эпилепсией основной группы в 93% случаев (37 детей) ускорило улучшение клинической картины заболевания и нормализовало параметры ЭЭГ ( $p < 0,05$ ). Указанный эффект у пациентов, проходящих монотерапию только депакином был достигнут в 61% случаев (24 ребенка) (диаграмма 1).

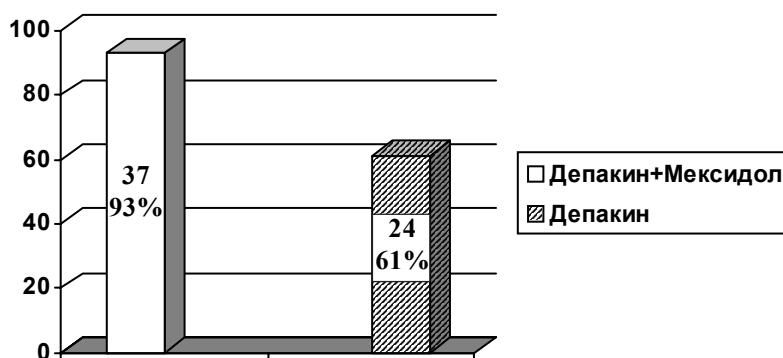


Диаграмма 1. Результаты оценки эффективности мексидола при эпилепсии

Наблюдение динамики заболевания в первые три месяца показало, что при комбинированном применении мексидола и депакина припадки у больных стали случаться реже, а патологические паттерны ЭЭГ значительно изменились к лучшему в 16 (40%) случаях ( $p < 0,05$ ), в

контрольной группе подобный эффект был достигнут только в 9 (23%) случаях. В последующем трехмесячном периоде припадки были купированы и патологические паттерны ЭЭГ нормализованы в основной группе у 21 (53%), а в контрольной - у 16 (40%) (диаграмма 2).

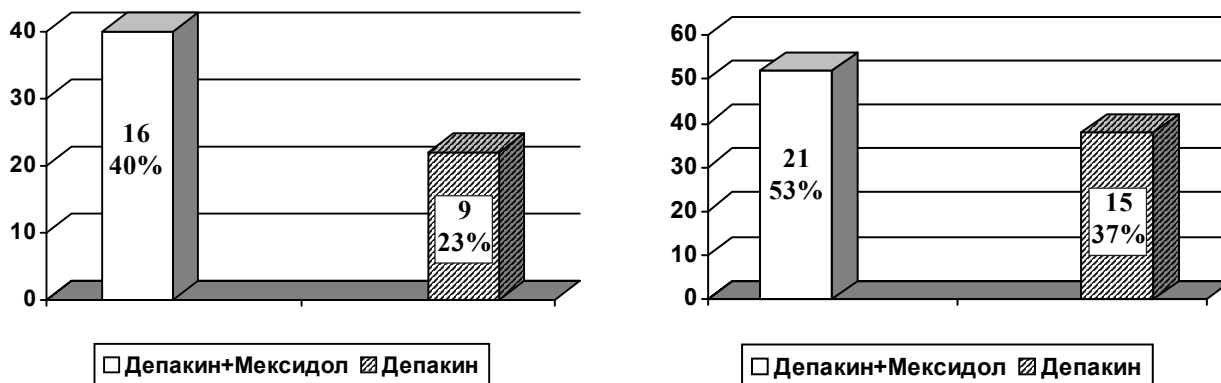


Диаграмма 2. Результаты исследования с трехмесячным интервалом

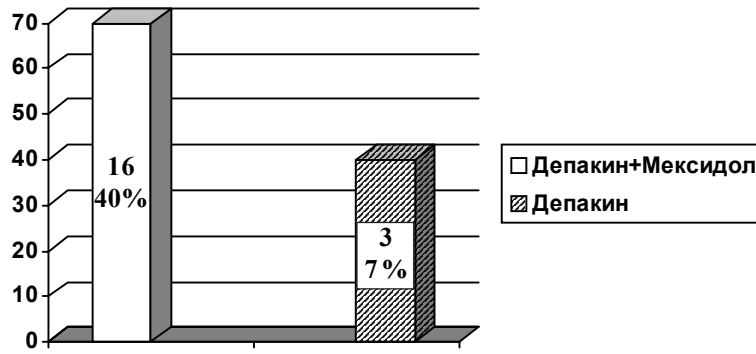


Диаграмма 3. Пациенты без положительной динамики

Как оказалось, в группе монотерапии депакином степень и темп улучшения клинических и параклинических характеристик значительно ниже в сравнении с группой пациентов, которым в комплексном лечении вместе с основным антиконвульсантом применялся мексидол.

Следует отметить, что при комплексном применении депакина и мексидола происходило не только купирование припадков и улучшение патологических паттернов ЭЭГ, но и резко (в 96% случаев) редуцировались сопутствующие эпилепсии такие клинические симптомы, как характерологические проявления, снижение памяти, па-

тология поведения, дефицит внимания, агрессия и др. Наблюдалось улучшение настроения пациентов и состояние их психики ( $p < 0,05$ ).

Полученные в процессе исследования результаты показывают, что у больных основной группы с фебрильными припадками, отмечалась полная нормализация патологических паттернов на ЭЭГ в 28-и случаях из 34-х, что составляет 82%, а в 6-и (18%) случаях отмечалось резкое улучшение показателей ЭЭГ ( $p < 0,05$ ) и только в 3-х случаях из 50-и отмечено повторение припадка при высокой температуре (диаграмма 4).

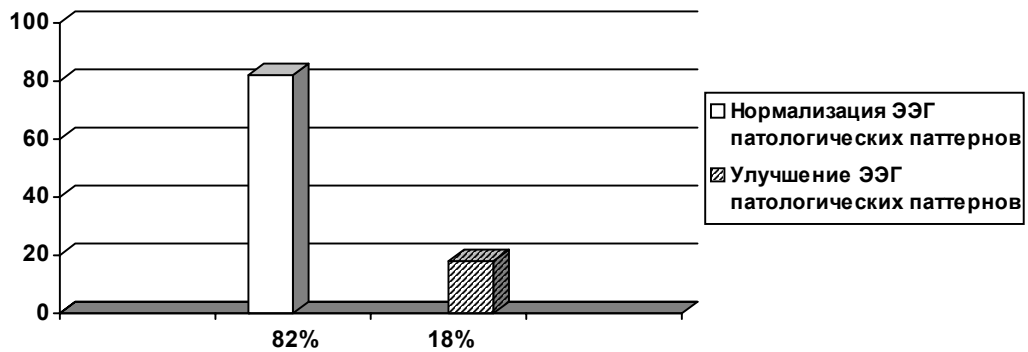


Диаграмма 4. Результаты исследования эффективности мексидола при фебрильных судорогах в основной группе

Противоположный результат получен у пациентов контрольной группы: имеющиеся патологические характеристики на ЭЭГ были улучшены в 6-и (20%) случаях, в 14-и (48%) положительной динамики ЭЭГ не наблюда-

лось, а у 12-и (41%) детей отмечалось резкое ухудшение ( $p < 0,05$ ) (диаграмма 5). Повторение фебрильного припадка отмечено в 26 случаях из 50-и.

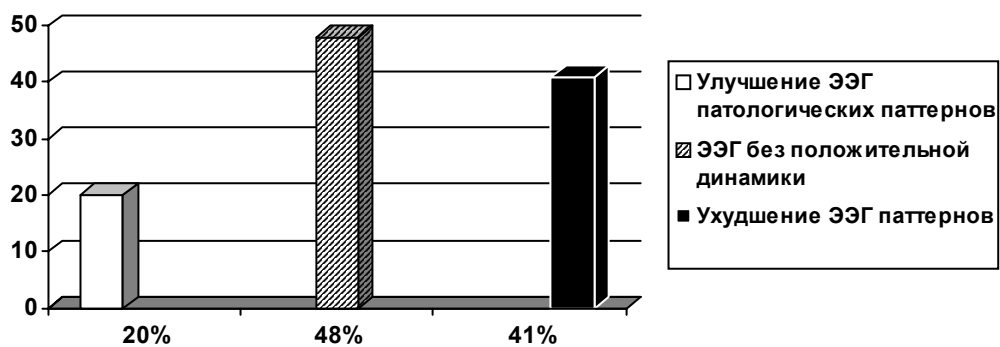


Диаграмма 5. Результаты исследования при фебрильных судорогах в контрольной группе

Следовательно, по результатам нашего исследования можно заключить, что применение мексидола вместе с депакином в схеме лечения эпилепсии резко ускоряет купирование припадков и улучшает патологические паттерны ЭЭГ.

Включение мексидола в комбинацию с депакином способствует редуцированию сопутствующих эпилепсии клинических симптомов.

При первом эпизоде фебрильного припадков (с патологическими паттернами на ЭЭГ или без них) монотерапия мексидолом купирует припадки и нормализует характеристики ЭЭГ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение. – М.: 2003. – 23 с.
2. Мексидол – Рекомендации по применению. – М.: 2003. – 24 с.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – М.: 2000. – С. 21-101.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: 2000. – т. 2. – 186 с.
5. Видаль. Справочник. - Изд. 9-е. – М.: 2003. - 569 с.
6. Темина П.А. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. – М.: 1999. – С. 169-198.
7. Avanzini G., Beaumanoir A., Mira L. Limbic seizures in children // Mariani Foundation Paediatric Neurology Series. – 2001. – N8. – P. 147-169.
8. Dulac O., Plouin P., Shewmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood // Epilepsy Res. - v. 30. - N2. - P. 91-106.
9. Janz D. Pitfalls in the diagnosis of grand mal on awakening // In: Epileptic seizures and syndromes. - Eds. Wolf P. – London: 1994. – P. 213-220.
10. Jallon P., Berg A., Dulac O., Hauser A. Prognosis of epilepsy. – Paris: 2003. – P. 222-231.

## SUMMARY

### MEXIDOL IN TREATMENT OF CHILDREN WITH GENERALIZED EPILEPSY AND FEBRILE SEIZURES

**Natriashvili G. Natriashvili S. Kapanadze N.**

*Pediatric Clinic, Tbilisi State Medical University, Georgia*

The aim of our study was to estimate the role of Mexidol in ceasing of epileptic fits and improving electroencephalographic (EEG) pathological patterns in children.

120 patients with generalized epilepsy (from 4 to 16 years old) were investigated. All patients were treated by Depakin chrono 30mg/kg. Children were divided into 2 groups: 1st - study group consisted of 60 children with combined treatment with Depakin and Mexidol (5mg/kg). In the control group (60 children) treatment was performed only by Depakin.

100 children with the first episode of febrile seizures (from 6 months to 4 years old) were investigated. 50 children composed the study group with monotherapy by Mexidol and 50 patients – the control group, without any treatment.

The EEG examination was done by computer EEG Topography “Brain Surveyor Saico”. Using Depakin in combination with Mexidol in the study group of patients with generalized epilepsy, improvement of clinical picture of disease and normalization of EEG patterns in 93% of cases has been observed.

In the study group of patients with febrile seizures, normalization of EEG pathological patterns was observed in 82% cases and in 18% its improvement was seen. The relapse of seizures at high temperature was observed in 3 patients. In control group EEG patterns were improved only in 20%, in 48% no positive effect was observed and in 41% the worsening of EEG findings was seen. The relapse of febrile seizures was observed in 26 cases.

Mexidol titrated to the target dose of 5mg/kg may be effective in combination with Depakin for treatment of patients with generalized epilepsy and as monotherapy in patients with first episode of febrile seizures.

**Key words:** febrile seizures, Mexidol, epilepsy.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГАХ У ДЕТЕЙ

**Натриашвили Г.Дж., Натриашвили С.Г., Капанадзе Н.Б.**

*Тбилисский государственный университет, педиатрическая клиника*

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности мексидола для купирования эпилептических припадков и нормализации электроэнцефалографических патологических паттернов у детей.

Наблюдались 80 детей в возрасте от 4-х до 16-ти лет, страдающих генерализованной эпилепсией. Всем пациентам с генерализованной эпилепсией, проводилась антиконвульсивная терапия хронизированной формой депакина в дозе 30-40 мг/кг массы, 2-х разовым приемом. Находящиеся под нашим наблюдением пациенты с генерализованной эпилепсией были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 40 детей, в схему лечения которых вместе с депакином назначался мексидол в суточной дозе 5 мг/кг массы. Контрольную группу составили 40 детей, получавшие только антиэпилептическое лечение.

Под нашим наблюдением также находились 100 детей в возрасте от 6 месяцев до 4-х лет, у которых был отмечен первый эпизод фебрильного припадка. Они также были разделены на две группы: основную группу составили 50 детей, которым проводилась монотерапия мексидолом, контрольную группу составили также 50 детей, не проходящих лечение мексидолом.

В результате исследования выявлено, что применение депакина в сочетании с мексидолом в лечении больных эпилепсией в основной группе в 93% случаев (37 детей) ускорило улучшение клинической картины заболевания и нормализовало параметры ЭЭГ. Указанный эффект у пациентов, проходящих монотерапию лишь депакином был достигнут в 24 (61%) случаях.

Полученные в процессе исследования результаты показывают, что у пациентов основной группы с фебрильными припадками патологические паттерны на ЭЭГ в 82% случаев полностью нормализовались, а в 18% отмечалось резкое улучшение показателей ЭЭГ. Из 50 пациентов только в 3-х

случаях имело место повторение припадка при высокой температуре. Противоположный результат получен у пациентов контрольной группы: имеющиеся патологические характеристики на ЭЭГ были улучшены в 20%, у 48% детей положительной динамики ЭЭГ не наблюдалось, а у 41% детей отмечено резкое ухудшение. Повторение фебрильного припадка из 50 пациентов отмечалось у 26.

Следовательно, по результатам нашего исследования можно заключить, что применение мексидола вместе с депакином в схеме лечения эпилепсии резко ускоряет купирование припадков, улучшает патологические паттерны ЭЭГ и способствует редуцированию сопутствующих эпилепсии клинических симптомов.

При первом эпизоде фебрильного припадка (с патологическими паттернами на ЭЭГ или без них) монотерапия мексидолом купирует припадки и нормализует характеристики ЭЭГ.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Д. Геладзе*

*Научная публикация*

## НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**Бурденидзе Е.Т., Хундадзе М.С., Жвания М.А., Чиковани М.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Педиатрическая клиника, кафедра специализации по педиатрии*

В 1956 году впервые было установлено, что цитомегаловирус является одной из частых причин врожденной инфекции у детей. Согласно современным данным, 0,5-2,5% новорожденных подвергаются инфицированию в период внутриутробного развития, а 3-5% - в интранатальный или более поздний период (вследствие трансплацентарной или трансфузии инфекции молоком матери) [1,4,8,11].

Клинические признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются лишь у новорожденных, ма-

тери которых подверглись инфицированию в период беременности. Особенно тяжелая ситуация возникает в случае инфицирования матери в период первого триместра беременности. В этих случаях возможность внутриутробного инфицирования плода колеблется в пределах от 46 до 50%, а полная клиническая картина инфекции формируется в 11-18% [2]. При этом часто происходят самопроизвольные аборт и формирование врожденных аномалий. При инфицировании матери в третьем триместре беременности, в большинстве случаев у новорожденных не отмечаются симптомы ин-



фицирования, однако в плазме крови практически всегда обнаруживается специфический IgM к цитомегаловирусу.

Вышеуказанная врожденная инфекция вызывает поражение центральной нервной системы (ЦНС), печени, костного мозга, зрительного и слухового нервов [5,7].

Согласно литературным данным, летальный исход при врожденной цитомегаловирусной инфекции достигает 20-30% [6]. Поэтому исследования, проводимые среди детей с цитомегаловирусной инфекцией, по сей день актуальны.

Целью нашего исследования явилась оценка неврологической симптоматики при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей разного возраста с применением современных методов нейромиджинга.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 20 детей разного возраста, среди них от 0 до 1 месяца - 8 новорожденных, от 1 до 2-х лет - 8, от 2 до 4-х лет - 4 детей. Исследование врожденной цитомегаловирусной инфекции проводилось иммуноферментным методом (серологическая реакция), обнаружением специфического IgM и повышением уровня IgG в динамике. Для диагностики также использовали реакцию цепной полимеризации (PSR) [3].

Оценка ЦНС проводилась как клинически - исследованием неврологического статуса, так и с применением методов нейросонографии, электроэнцефалографии и спиральной компьютерной томографии (КТ) головного мозга.

**Результаты и их обсуждение.** У 4-х матерей, наблюдаемых нами больных детей, в анамнезе отмечались повторные самопроизвольные аборт, у 3-х - мертворождаемость.

Четверо из восьми новорожденных, страдающих врожденной цитомегаловирусной инфекцией, умерли в 6-8 недельном возрасте. У каждого из них была установлена генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции, сочетанная с бактериальной инфекцией и развитием сепсиса. Все они родились с малой массой (антенатальная гипотрофия), трое из них были недоношенными с гестационным возрастом 28-32 недель. У этих пациентов отмечались геморрагический синдром, склерема, желтуха, анемия, гепатоспленомегалия и признаки поражения ЦНС различной степени тяжести - повышенная возбудимость, судороги, тремор, клонусы, мышечная гипотония, трудно поддающаяся лечению интракраниальная гипертензия. На КТ головного мозга отмечены перивентрикулярные отеки, интракраниальные геморрагии, несколько кист и кальцификаты вокруг же-

лудочков мозга. У трех новорожденных отмечалась микроцефалия, у одного - гидроцефалия. Несмотря на активную специфическую и симптоматическую терапию, все четверо новорожденных умерли.

Из восьми новорожденных четверым был поставлен диагноз цитомегаловирусной инфекции в возрасте до двух недель. На КТ головного мозга у них не отмечались признаки органического повреждения. Лечение этих больных специфическим антицитомегаловирусным иммуноглобулином в комплексе с симптоматической терапией дало положительный результат.

12 больных из 20 впервые были госпитализированы в возрасте от двух месяцев до полутора лет. Причиной их поступления в стационар, в основном, явилась острая респираторная вирусная инфекция. У восьми из них, со слов родителей, отставание в психомоторном развитии проявилось в четырех-пятимесячном возрасте, у двоих - в возрасте 10-12 месяцев. Наряду с отставанием в психомоторном развитии отмечались микроцефалия (4), гидроцефалия (2), гиперкинезы (4), судороги (2), гипервозбудимость (7), мышечная гипотония (3). В двух случаях проявилась сенсорная глухота.

У трех больных на КТ головного мозга отмечались двухсторонние атрофические изменения в височном отделе коры. У одного больного 8-и месяцев развилась двухсторонняя гигрома, а в левой височной коре отмечались атрофические изменения. Диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции на данный период у этого больного не установлен и поэтому больного лечили только неспецифическими методами. Через 8 месяцев состояние ребенка еще более ухудшилось, развилась резкая гидроцефалия с интракраниальной гипертензией, судорожным синдромом, гиперкинезами и понижением слуха. С подобными жалобами он повторно оказался в клинике в возрасте года и шести месяцев. При повторной КТ головного мозга отмечались внутренняя гидроцефалия, резкая интракраниальная гипертензия и лейкоцитарные участки в лобном отделе коры. Больной умер в возрасте года и семи месяцев.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) в 4-х случаях выявила наличие пароксизмальной активности головного мозга. В 2-х случаях биоэлектрическая активность головного мозга резко отставала от возраста.

Из двенадцати детей, находившихся под нашим наблюдением, у шести сформировалась клиника детского церебрального паралича. У 2-х из них отмечалась гемиплегия, а у четырех - гемипарез.

Исходя из вышеизложенного следует заключить, что при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаю-

ются тяжелые и порой необратимые повреждения всех отделов ЦНС.

Для улучшения прогноза болезни особенно важна точная и своевременная диагностика с использованием современных методов исследования (КТ, нейросонография, ЭЭГ) и максимально раннее проведение адекватной патогенной и симптоматической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вард М.Е. Современные данные об иммунологии цитомегаловирусной инфекции // Заболевания передающиеся половым путем. – 1996. - №6. – С. 3-6.
2. Занцева О.В., Щербикова М.Ю., Самсыгана Г.А. “Новая” цитомегаловирусная инфекция // Лечащий врач. – 2001. - №1. - С. 8-10.
3. Сидорова И.С., Черниченко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия // Росс. вестн перинатол и педиатр. – 1998. - №3. – С. 7-13.
4. Цинзерлинг А.В., Шабалов Н.П. Внутриутробные инфекции [частота и диагностика] // Арх. пат. – 1992. - №1. – С. 24-30.
5. Чекудаева Н.В. Перинатальное поражение ЦНС у детей в зависимости от формы цитомегаловирусной инфекции, выявленной у матери в период беременности. Красноярск // Вестн. перинатол. акуш. и гин. – 1997. - №5. – С. 139-142.
6. Южаков А.М. Цитомегаловирусная инфекция у детей. – Информационное письмо. – 1995.
7. Vintzileos A.M., Campbell W.A., Ingardia C.J., Nochimson D.J. The fetal biophysical profile 40 and predictive value // Obstet Gynec. – 1983. - №62. – P. 271-274.
8. Wright C., Hinchliffe S.A., Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to cytomegalovirus infection // Br. J. Obstet. Gynaec. - 1996. - №103. - P. 133-136.
9. Sival D.A. Studies on fetal motor behavior in normal and complicated pregnancies // Early Hum. Dev. - 1993. - v. 34. - №12. - P. 13-20.
10. Bique O.N., Fologsa E., Gonsales C., Bergstram S. Low birth weight and genetal infections. An incident cease - referent study // Gynec. Obstet. Inv. - 1995. - v. 40. - №3. - P. 183-189.
11. Carroll S.G., Paraionnou S., Nicolaidis K.H. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhesis // Am. J. Obstet. Gynec. - 1995. - v. 172. - №5. - P. 1427-1435.

## SUMMARY

### NEUROLOGICAL SYMPTOMS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN

**Burdzenidze E., Chundzadze M., Zhvania M., Chikovani M.**

*Department of Specialization in Pediatrics, Pediatric Clinic, Tbilisi State Medical University, Georgia*

Cytomegalovirus is considered as one of the most common causes of congenital infections. Clinical signs of infection are present in newborns whose mothers were infected during pregnancy. Disease is most severe if mother

were infected during the first trimester. Congenital cytomegalovirus infection causes damage of CNS (central nervous system) and the liver, atrophy of optical nerve and hearing retardation up to complete loss. The most severe and frequent damage is of CNS.

Under our observation were 20 children of different ages, among them 8 newborns. Verification of cytomegalovirus infection was done by ELISA. Polymerase Chain Reaction (PCR) was also used for diagnostic reasons.

Examination of CNS was performed by neurosonography, electroencephalography and computed tomography.

Four from eight newborns died at the age of 6-8 weeks (in these cases the generalized form of infection with severe damage of CNS was present). In the rest patients treatment with specific anticytomegalovirus immunoglobulin together with syndrome therapy yielded positive effect. Lately moderate retardation of psychomotor development became apparent in all cases.

12 patients, who come to our clinic in the period from 2 months to 1,5 years of age, psychomotor retardation, micro or hydrocephaly, hyperkinesias, absentia (epileptica), convulsive syndrome and malignant hypertension were present. On tomograms intracranial calcifications and cysts, also atrophy of cerebrum and encephalomalacia was visible. Sensory hearing loss was apparent in two patients.

The study showed the presence of severe and in most cases irreversible CNS damages in the cases of congenital cytomegalovirus infection.

**Key words:** cytomegalovirus, central nervous system, children, newborns.

## РЕЗЮМЕ

### НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**Бурдзенидзе Е.Т., Хундадзе М.С., Жвания М.А., Чиковани М.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Педиатрическая клиника, кафедра специализации по педиатрии*

Цитомегаловирус является одной из частых причин врожденной инфекции у детей. Клинические признаки врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются у новорожденных, матери которых подверглись инфицированию в период беременности. Осо-

бенно тяжелая ситуация возникает в случае инфицирования матери в период первого триместра беременности. Вышеуказанная врожденная инфекция вызывает поражение центральной нервной системы (ЦНС), печени, костного мозга, зрительного и слухового нервов.

Под нашим наблюдением находились 20 детей разного возраста, среди них от 0 до 1 месяца – 8 новорожденных, от 1 до 2-х лет – 8, с 2 до 4-х лет – 4 детей. Верификация врожденной цитомегаловирусной инфекции проводилась иммуноферментным методом. Для диагностики использовали также реакцию цепной полимеризации (PSR). Исследования ЦНС проводились с помощью методов нейросонографии, электроэнцефалографии и спиральной компьютерной томографии (КТ).

Из восьми новорожденных, страдающих врожденной цитомегаловирусной инфекцией, четверо умерли в 6-8 недельном возрасте. У каждого из них была установлена генерализованная форма цитомегаловирусной инфекции, сочетанная с бактериальной инфекцией и развитием сепсиса. У остальных четырех новорожденных лечение специфическим антицитомегаловирусным иммуноглобулином в комплексе с

симптоматической терапией дало положительный результат.

12 больных из 20 впервые были госпитализированы в возрасте от двух месяцев до полутора лет. У 8-ми из них отмечалось отставание в психомоторном развитии, микро или гидроцефалия, гиперкинезы и абсансы, судорожный синдром. В двух случаях проявилась сенсорная глухота.

Всем двенадцати больным проведено спиральное компьютерно-томографическое исследование головного мозга. На КТ выявились интракраниальные кальцификаты, кисты и явления атрофии коры мозга и энцефаломалация.

Таким образом, следует заключить, что при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются тяжелые и порой необратимые повреждения ЦНС. Для улучшения прогноза болезни особенно важна правильная диагностика и максимально раннее проведение адекватной патогенной и симптоматической терапии.

*Рецензенты: д.м.н., проф. Н.П. Убери,  
д.м.н., проф. Н.М. Геладзе*

---

*Научная публикация*

## **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У КРЫС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИИ В БАРОКАМЕРЕ**

**Чипашвили Н.М., Гогиашвили Л.Е.**

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии*

Установлено, что длительное воздействие гипоксии на организм оказывает модулирующее влияние на функцию надпочечной железы. В этом процессе активную роль играет возраст животного [4,7].

Одновременно, имеются данные о снижении секреторной активности кортикоцитов при кислородной недостаточности [2,6,8-10]. Следует отметить определенную связь между снижением содержания стероидных гор-

монов в крови и гипоксией, хотя, с теоретических позиций общего адаптационного синдрома и привыкания организма к гипоксии, следовало ожидать обратное, т.е. стимуляцию активности коры надпочечников (КН) с усилением структурного обеспечения функции. В этой связи, неотъемлемой частью исследования должно стать изучение структуры КН с учетом особенностей перестройки всех зон коркового вещества.

Целью исследования явилось изучение ультра- и гистоструктуры адренокортикоцитов у животных старческого возраста при их пребывании в условиях гипобарии.

**Материал и методы.** Опыты проведены на белых беспородных крысах-самцах в возрасте 11-18 мес., массой тела 200,0-250,0 г, 5 животных без каких-либо воздействий из той же возрастной группы служили контролем. Использовано 15 подопытных и 5 контрольных животных.

Модель длительной гипобарической гипоксии воспроизводили в вентилируемой барокамере с разрежением атмосферного воздуха, соответствующего “подъему” на высоту 5500-6200 м (364-370 мм рт. ст.). Длительность ежедневного сеанса гипоксии составляла 2 часа ежедневно в течение 60 дней. В качестве поглотителя  $\text{CO}_2$  и влаги использовали натронную известь.

Животных выводили из опыта внутрибрюшинным введением раствора гексенала (300 мг/кг).

Образцы ткани надпочечной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и 2,5% забуференном растворе глутаральдегида. Соответственно, готовляли парафиновые срезы с последующей окраской гематоксилином и эозином, по ван Гизону и смесью судановых красителей. Для электронно-микроскопического исследования материал, фиксированный в 2,5% растворе глутаральдегида (рН 7,3-7,4), дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия (рН 7,2-7,4) и после дегидратации заключали в смесь эпона. Ультратонкие срезы получали на ультратоме Reichert OmU3, окрашивали цитратом свинца по Reynolds (1963) и исследовали в электронном микроскопе Tesla BS 500 при ускоряющем напряжении прибора 70 кВ.

У животных подопытной и контрольной групп определяли массу тела (в г) и массу надпочечников (в мг). Ширину клубочковой и пучковой зон определяли с помощью винтового окуляр-микрометра. Всего измерено 100 полей зрения (50/50). Результаты выражали в процентах, с определением степени достоверности различий результатов контрольной и подопытной групп (pJ0,05).

**Результаты и их обсуждение.** По сравнению с животными, находящимися в условиях нормобарии, показатели массы тела после 60 дней воздействия гипоксии значи-

тельно уменьшались – на 18,5% (p=0,001), а массы надпочечников – на 14,8% (p=0,005). Ширина клубочковой зоны уменьшалась из-за атрофии адренокортикоцитов клубочковой зоны на 37% (p=0,001), пучковой – на 24% (p=0,05). Данные морфометрии указывают на существенную инволюцию КН при гипоксии. В полном соответствии с этим, гистологическое исследование выявило картину диссоциации железистых клеток с образованием широких оптически пустых полостей, в паренхиме имеются обширные кровоизлияния. Цитоплазма клеток таких зон выглядит опустошенной, отечной (рис. 1).

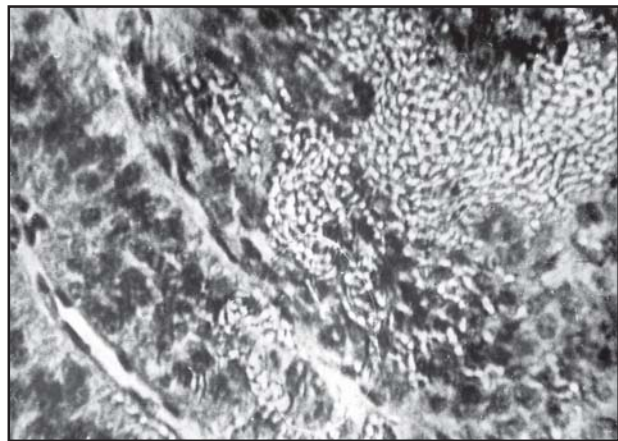


Рис. 1. Гипоксия в барокамере, 60 дней. Обширные кровоизлияния в паренхиме надпочечной железы. Окр. гематоксилином и эозином. X 160

Клубочковая и пучковая зоны имеют небольшое число синусоидов с узким деформированным просветом, указывающим на состояние престаза и стаза. Следует указать на очевидное уменьшение содержания липидосодержащих веществ, особенно в пограничных с пучковой зоной участках. Продукт окраски на липиды располагался в виде мелких пылевидных зерен вокруг клубочковых адренокортикоцитов и совершенно отсутствовал в цитоплазме железистых клеток. Биохимические характеристики клубочковой и пучковой зон, по данным экспрессии L и D аргинина (предшественников оксида азота), свидетельствуют о снижении экспрессии доноров эндотелиального нитро- L-аргинина и прегнелолонa [3]. Каширина Н.К. [1] указывает на подавление пролиферации и миграции клеток из субкапсулярной зоны во внутреннюю клубочковую при гипобарической гипоксии у крыс и дифференцировку их в типичные спонгициты. Очевидно, что уменьшение массы и толщины клубочковой зоны базируется на атрофии клеток вследствие понижения регенерационной способности внутриклеточных и клеточных резервов.

Результаты электронно-микроскопического исследования КН у крыс старческого возраста показали, что в глубоких зонах коркового вещества возрастные изменения отчетливо проявляются в увеличении количества макрофагов. При гипоксии длительностью 60 суток, коли-

чество макрофагов вблизи паренхиматозных клеток пучковой зоны увеличивается еще больше, возрастает число клеток с выраженной “скавенджер”-активностью, что можно объяснить необходимостью фагоцитировать клеточный детрит и отдельные отмирающие клетки, о чем указывается и в работах Almeida и соавт. [2].

В адренокортикоцитах обращает внимание: 1) снижение или полное отсутствие липидных включений в клубочковой зоне, 2) значительное увеличение количества лизосом и фагосом, что соотносится с усилением фагоцитарной активности макрофагов, 3) присутствие гигантских митохондрий, особенно в клетках пучковой зоны (рис. 2). Со стороны клеток сетчатой зоны значительных отклонений от возрастной “нормы” не выявлено. Между клетками и вокруг синусоидов на гистологических препаратах, окрашенных по ван Гизону, обнаруживаются грубые пучки коллагеновых волокон, что указывает на развитие фиброза во всех частях надпочечной железы, как в корковом, так и мозговом веществах.

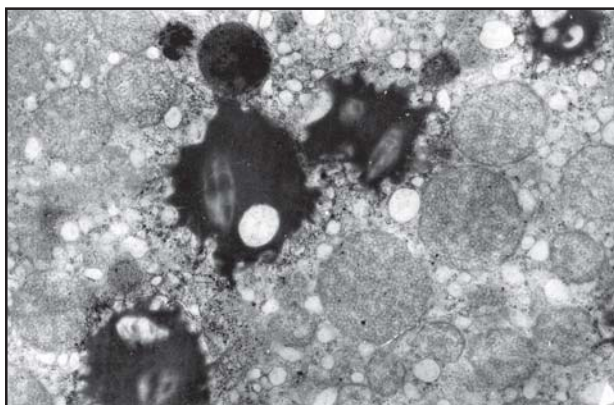


Рис. 2. Гипоксия в барокамере, 60 дней. Крупные лизосомы и фагосомы в адренокортикоците из пучковой зоны надпочечной железы, митохондрии отечны, слившиеся. X 1200

По мнению Кого, Djordjevic и соавт. [5], при гипобарической гипоксии у крыс и гипертермии имеются схожие изменения, а именно, снижение концентрации кортикотропина (АСТН) в плазме и кортикостерона (CORT) в сыворотке крови. По мнению авторов, эти сдвиги подтверждают угнетающее влияние кислородной недостаточности на функцию не только КН, но и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы в целом.

Выводы: гипобарическая гипоксия (364-372 мм рт/ст) в течение 60 суток приводит к фиброзу надпочечных желез у животных старческой группы.

Морфологическим субстратом снижения секреторной активности КН является уменьшение или полное отсутствие липидных включений в адренокортикоцитах, особенно, клубочковой зоны.

Особенностью изменений ультраструктуры железистых клеток КН является увеличение лизосом, “скавенджер”-клеток и появление гигантских митохондрий.

Корковое вещество надпочечных желез у крыс старческой возрастной группы (11-18 мес.) реагирует на гипобарическую гипоксию снижением массы КН, некрозом и атрофией паренхимы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каширина Н.К. Morphological and functional basis of the new conception about the suprarenal cortex regeneration // *Medicina (Kaunas)*. – 2003. – N39. – P. 951-954.
2. Almeida H., Terreira J., Neves D. Macrophages of the adrenal cortex: a morphological study of the effects of aging and dexametasone administration // *Ann NY Acad. Sci.* – 2004. – N 1019. – P. 135-140.
3. Cymeryng C.B., Lotito S.P., Colonna C., Finkelstein C., Pomeranic J. et al. Expression of nitric oxide synthases in rat adrenal zona fasciculata cells // *Endocrinology*. – 2002. – N143. – P. 1235-1242.
4. Hornsby P.Y. Aging of the human adrenal cortex // *Ageing Res. Rev.* – 2002. – N 1(2). – P. 229-242.
5. Koko V., Djordjevic J., Cvijic G., Davidovic V. Effect of acute heat stress on rat adrenal glands: a morphological and stereological study // *J. Exp. Biol.* – 2004. – 207. – P. 4225-4230.
6. Lorente M., Mirapeix R.M., Miguel M. et al. Chronic hypoxia induced ultrastructural changes in the rat adrenal zona glomerulosa // *Histol. Histopathol.* – 2002. – N17. – P. 185-90.
7. Mitani F., Mukai K., Miyamoto H., Suematsu M., Ishimura J. The undifferentiated cell zone is a stem cell zone in adult rat adrenal cortex // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2003. – N 1619(3). – P. 317-324.
8. Muller E.E. Steroids, cognitive processes and aging // *Recent Prog. Med.* – 2001. – N 92(5). – P. 362-372.
9. Najima W., Ishida A., Lange M.S., Gabrielson K.N. et al. Apoptosis has a prolonged role in the neurodegeneration after hypoxic ischemia in the newborn rat // *J. Neurosci.* – 2000. – N 20. – P. 7994-8004.
10. Raff H., Bruder E.D., Jankowski B.M., England W.C. The effect of fetal hypoxia on adrenocortical function in the 7-day-old rat // *Endocrine.* – 2000. – N13. – P. 111-116.

## SUMMARY

### FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF ADRENAL CORTEX IN AGING RAT UNDER THE INFLUENCE OF BAROCAMERAL HYPOXIA

Chipashvili N., Gogiasvili L.

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Academy of Sciences of Georgia*

The aim of the study was the assessment of adrenocortical cells morphology in aging rat under the influence of hypobaric hypoxia.

Adrenocorticocytes samples were collected from 11-18 months age 15 albino males under chronic hypobaric hypoxia of 60 days duration. The exposure time was 2 hours,  $pO_2$  was decreasing till 364-372 mm Hg.

Histology, histochemistry and electronmicroscopic techniques were used to assess the weight and thickness of adrenal cortex.

Remarkable fibrosis, decreasing of weight (14%) and thickness of zone glomerulosa (37%) and z. fasciculata (24%) were detected.

Involution of cells and cellular organelles (lipid droplets), activation of scavenger cells and secondary lysosomes play a crucial role in secretory function depletion of glandular cells. There were revealed the giant mitochondria in Z. glomerulosa glandular cells.

Morphological analysis have shown the involutive influence of hypoxia on the adrenal cortex conditioned by age.

**Key words:** adrenal cortex, hypoxia, morphology, aged rat.

## РЕЗЮМЕ

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У КРЫС СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИПОКСИИ В БАРОКАМЕРЕ

Чипашвили Н.М., Гогиашвили Л.Е.

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Нативили АН Грузии*

Целью исследования явилась оценка морфологии адренокортикоцитов у животных старческого возраста при воздействии гипобарической гипоксии.

В эксперименте использовано 15 белых беспородных крыс-самцов, в возрасте 11-18 мес., массой тела 200,0-250,0 г; 5 животных того же пола и возраста составили контрольную группу. Воспроизводилась модель гипоксии в барокамере (364-370 мм рт. ст), экспозиция 2 часа, длительность наблюдения - 60 дней.

Использовали методы гистологии, гистохимии и электронной микроскопии, определялась масса животных, надпочечной железы, ширина зон коркового вещества и мозгового вещества.

Гипобарическая гипоксия (364-370 мм рт. ст) в течение 60 суток приводит к фиброзу надпочечных желез у жи-

вотных старческой группы, снижению массы железы на 14,8%, клубочковой зоны на 37% ( $p=0,001$ ), пучковой – 24% ( $p=0,05$ ).

Морфологическим субстратом снижения секреторной активности и инволюции клубочковой зоны являются уменьшение или полное отсутствие липидных включений в железистых клетках. Значительно увеличивается “скавенджер”-активность макрофагов и вторичных лизосом. В адренокортикоцитах пучковой и особенно клубочковой зон появляются гигантские митохондрии.

Морфологическое исследование выявило инволюцию структуры и функции коры надпочечников, усугубляемое у старых животных гипертрофией и гипертензией макрофагов со “скавенджер”-активностью.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.Г. Цагарели*

## АДАПТИРОВАНИЕ СТАНДАРТНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОЖОГОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАГОБИОДЕРМА

Шаишмелашвили Г.Т.

*Статья представлена действ. членом АН Грузии, проф. Н.А. Джавахишвили*

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии*

При лечении ожогов методами пластической хирургии необходимо иметь кожу или заменяющую ее ткань для трансплантации. При подборе подходящего временного покрытия кожи следует произвести ее скрупулезное клиническое исследование для определения всех положительных и отрицательных сторон заменителей кожи.

На нынешнем этапе развития медицинской биотехнологии существуют различные, как временные, так и постоянные, заменители кожи. При этом ведутся исследования по выявлению их лечебного эффекта, а также поиск их новых аналогов. Среди известных искусственных заменителей кожи следует отметить: биобреин (Biobrane), трансцит (Transcyte), аплиграфт (Apligraf), дермаграфт (dermagraft), интегра (Integra), аллодерм (Alloderm), эписел (Epicel), лазерскин (Laserskin) и др. [6,7].

Все перечисленные материалы ввозятся из-за рубежа, достаточно дороги и, следовательно, сравнительно труднодоступны. При таком положении вещей особый интерес вызывает фагобиодерм, покрытие ран отечественного производства, который создан в Исследовательском центре медицинских полимеров и биоматериалов и уже используется для лечения язв и инфицированных ран различной этиологии [1,9,13]. Фагобиодерм представляет собой пластинку из биокомпозитного материала, изготовленную на базе биодеградируемой полиэстерамидной (4-1-Phe-4) матрицы, которая содержит биоактивные вещества (комплекс бактериофага, антибиотик, анестезическое средство - протеолизный фермент). Применение этого материала позволило уменьшить время заживления раны (язвы), снизить болезненность, возникающую при лечении другими методами, улучшая тем самым качество жизни пациента. Вышеперечисленные свойства этих пластинок, естественно, ставят перед необходимостью их углубленного исследования с целью применения при ожогах.

Целью исследования явилась разработка адаптированной стандартной экспериментальной модели ожогов для исследования фагобиодерма, установление эффективности его применения при лечении ожогов в эксперименте.

Для проведения экспериментального исследования необходим выбор релевантной экспериментальной модели, т.е. оптимальных экспериментальных животных, что позволит нам получить максимально достоверный результат. Кроме того, следует подобрать подходящую для эксперимента стандартную модель ожога, а в случае отсутствия таковой, следует создать ее, так как модель должна быть повторяемой, чтобы другие исследователи тоже могли использовать ее, и сравнимой; результаты должны быть достоверными и бесспорными, а модель – простой и дешевой. Последнее условие позволит расширить эксперименты на животных, проводимые отдельными исследователями и исследовательскими центрами, не специализированными в этом направлении и имеющими ограниченные средства. Целью любой экспериментальной модели является создание патофизиологического состояния для анализа его локальных и общих результатов и их модификаций.

Крыса широко используется при экспериментальных исследованиях, так как она доступна, дешева, устойчива к инфекциям, что позволяет осуществлять на ней разного рода ожоги. Чаще применяются крысы линии Wistar и Sprague Dawley. Использование кроликов и поросят в ожоговых экспериментах происходит сравнительно редко из-за их низкой устойчивости к инфекциям и высокой цены. Последнее обстоятельство заметно усложняет их использование исследователями с ограниченными финансовыми ресурсами.

Экспериментальная модель ожога: самым несложным способом получения экспериментального общего ожога является ошпаривание (scald). Эта модель обеспечивает управление, достоверность и контроль качества. Термическое поражение осуществляется на спине животного по нижеописанному способу: после анестезии для экспозиции бреют спину животного. Эта область составляет 30% TBSA (Total Body Surface Area). Крыса прикрепляется спиной к сетке металлической клетки. Это – модификация устройства, описанного Walker и Mason [14]. После того, как животное надежно фиксируется в клетке, выбритая область спины опускается в воду  $t + 70^{\circ}$  на 12 секунд. Эта модель вызывает глубокий ожог на всей поверхности кожи, находящейся под воздействием [10].

Гистологическое изучение обожженной таким путем кожи выявляет классические признаки эпидермального некроза, диффузный периваскулярный инфильтрат и высокую степень дегенерации коллагена в сосочковом слое дермы. Модель позволяет менять время воздействия и температуру воды для получения термического поражения разной глубины. Этот тип термического поражения вызывает массовую экстрavasацию жидкости в начальной фазе, за которой следует смерть животного в результате гиповолемического шока в первые 6-9 часов, если потерянная жидкость не возмещается. При необходимости более длительного контроля необходимо определить режим восстановления жидкости, для этого крысам после ожога вводится 1,0 ml 0,9% раствора NaCl интраперитонеально.

Второй метод термического поражения, широко применяемый исследователями, осуществляется через непосредственный контакт. Модель была описана Feifel [4]. Спина животного должна быть выбрита. Медный диск (диаметр – 4 см), нагретый до +250°C прикладывается к коже до достижения необходимого эффекта. Однако этот метод не обеспечивает постоянного давления при соприкосновении диска с кожей, что почти исключает одинаковую глубину ожога.

В 1991 году Suzuki и соавт. [11] описан метод ожога, осуществляемый посредством контакта кожи со стеклянной камерой, в которой циркулирует вода определенной температуры. Это позволяет сохранить постоянное давление 10g/cm<sup>2</sup> на месте контакта. Большое преимущество этого метода состоит в возможности производить воздействие по усмотрению исследователя. Метод позволяет также использовать высокое или низкое контактное давление, что позволяет вместе с термическим поражением вызвать и ишемию. При применении этой модели, возможны как температурная, так и ишемическая оценка компонентов поражения и их размежевание. Для оценки глубины экспериментального ожога используется шкала Suzuki, фиксирующая объективные гистологические параметры поражения [11]. Кроме вышеописанных методов термического воздействия, применяются также экспериментальный химический [8] и электрический [15] методы моделирования ожогов.

Tafi Nader Mayer и Alcino Lazaro в 1999 году предложили экспериментальную модель ожога, весьма удобную для осуществления и при этом простую и дешевую по сравнению с другими [12]. Анестезирование крыс происходит посредством ввода кетамина интраперитонеально (90 mg/kg). Спина крысы выбривается от шеи до хвоста. После этого осуществляется термическое воздействие в этой области. Для этого используется латунный диск, фиксированный на отвертке. Диск нагревается кипящей водой, поэтому его температура составляет +100°C, что подтверждается показанием термометра. Контакт диска

с выбритой кожей животного длится 20 сек, что вызывает ожог третьей степени. Площадь ожога не превышает 30% TBSA. Вычисление TBSA происходит по формуле Meeh-a  $A=9,46xW^{2/3}$  [5]. При большей площади ожога крысам вводится 1 ml 0,9% NaCl интраперитонеально. После ожога крысы помещаются в персональные клетки, куда им подается пища и вода. Забивают крыс летальной дозой кетамина, интраперитонеально.

Собственная экспериментальная модель: для решения поставленной задачи мы модифицировали вышеописанный метод. Эксперимент проводился на крысах рода Wistar массой 150-250g (48), которые в зависимости от применяемого материала были разделены на три группы: I - применялся фагодерм (16); II - применялась пластинка, содержащая сульфадiazин серебра (AgSD) (16) и III - контрольная группа, крысы не проходившие лечение (16). Наркоз крыс проводился ингаляцией эфира. Моделирование ожога осуществлялось посредством контакта нагретой в кипящей воде (+100°C) круглой металлической (латунной) пластинки диаметром 2,5 см с выбритой кожей на спине животного (площадь ожога=5 см<sup>2</sup> (4,9 см<sup>2</sup>)). Унифицирование времени контакта с пластинкой (20 сек) позволяет иметь почти одинаковую степень ожога у всех крыс – III степень (изменение площади ожога легко достижимо с использованием пластинок разных диаметров).

На следующем этапе проводилась обработка раны 5% раствором перекиси водорода. Затем рана покрывалась заранее погруженной в 3-5% раствор гидрокарбоната натрия и размягченной пластинкой фагодерма или AgSD. Пластинка прикладывалась к ране и плотно фиксировалась посредством атравматической иглы. Крысу забивали декапитацией под наркозом на разных сроках эксперимента. Материал брали во всех трех группах спустя 24 часа, на 7-й, 14-й, 28-й дни опыта и фиксировали в 10-12% растворе формалина, после чего изучали различными методами морфологического исследования,

Результаты настоящих, а также ранее [2,3] нами проведенных исследований по оценке эффективности модифицированной экспериментальной модели ожогов позволяют заключить, что модель является технически простой в применении, сравнительно дешевой и, следовательно, более доступной и дает возможность установления эффективности применения фагобиодерма при лечении ожогов в эксперименте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Джавахишвили Н. Кацарава Р.-Возможная область использования медицины рассасывающегося полимера // Кутаисский мед. журнал. – 1999. - N3-4. – С. 33-36.
2. Шаишмелашвили Г.Т. Морфометрическое изучение заживления ожоговых ран кожи при использовании “Фагобиодерм”



в эксперименте // Экспер. и клиническая медицина. – 2005. – N 1-2. – С. 60-62 (на грузинском языке).

3. Шаншмелашвили Г.Т. Местная тканевая реакция индуцированная лечением ожогов “Фагобиодермом” и AgSD // Экспер. и клиническая медицина. – 2001. – N 2-3(6). – С. 27-30.

4. Feifel H., Bruchelt G., Schmidt K.: Effect of constituents of burned skin and in vivo skin burning on the respiratory activity of rat liver mitochondria // Burns. – 1992. – N18. – P. 308-12.

5. Gilpin D. A. Calculation of a new Meeh constant and experimental determination of burn size // Burns. – 1996. – v. 22. – N8. – P. 607-611.

6. Sean L. H., Voigt D.W., Wiebelhaus P., Paul Ch.N., FACS Using Skin Replacement Products to Treat Burns and Wounds // Advances Skin Wound Care. – 2001. – N 14(1). – P. 37-46.

7. Jones I., Currie L. and Martin R. A guide to biological skin substitutes // British Journal of Plastic Surgery. – 2002. – N55. – P. 185-193.

8. Kim J., Weib T.J., Carter E., J et al. A standard experimental “chemical burn” // Burns. – 1994. – N20. – P. 200-1.

9. Markoshvili K., Tsitlanadze G., Katsarava R., Morris J.G., Sulakvelidze A. A novel sustained-release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcer and other poorly healing wounds // International Journal of Dermatology. – 2002. – N41. – P. 453-458.

10. Santos Hernando F.X., Hamann C., Obiso Martin J.M., Rodriguez Arias C., Coca Menchero S. Experimental Burn Models // Annals of Burns and Fire Disasters. – 1996. – v.9 – N2 – P. 97-101.

11. Suzuki T., Hirayama T., Aihara K., Hirohita Y.: Experimental studies of moderate temperature burns // Burns. – 1991. – N17. – P. 443-51.

12. Tafi Neder Mayer, Alcino Lózaró A standard burn model using rats // Acta Cir. Bras. – 1999. – v. 4. – P.56-62.

13. Tsitlanadze G., Machaidze M., Kviria T., Djavakhishvili N., Chu C.C., Katsarava R. Biodegradation of amino-acid-based poly(ester amide) s: in vitro weight loss and preliminary in vivo studies // J. Biomater. Sci. Polymer Edn. – 2004. – v. 15. – N1. – P. 1-24.

14. Walker H.L., Mason A.D. Jr. A standard animal burn // J. Trauma. – 1968. – N8. – P. 1049-51.

15. Zelt R. G., Daniel R.K., Ballard P.A., et al. High –voltage electric injury: chronic wound evaluation // Plast. J. Reconstr. Surg. – 1988. – P. 82.

## SUMMARY

### ADAPTATION OF STANDARD METHOD OF EXPERIMENTAL BURN INJURY FOR PHAGOBIODERM INVESTIGATION

**Shaishmelashvili G.**

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Academy of Sciences of Georgia*

The experimental study of thermal injury requires the use of different animal models in order to reproduce physio-

pathological conditions. It is described an experimental burn model using rats which allows to study different degrees of thermal damage. The described experimental burn model is comparable, reproducible by other researchers, reliable in results, simple in performance and low in cost.

With this experimental model we have evaluated effects of skin burn treatment by Phagobioderm in rats. This was impossible to do by means of other experimental burn models, because they have not given possibility to investigate precisely the local histological reaction caused by treatment of burns with polymer films (in our case Phagobioderm).

In our estimation, present modification of experimental model will be very useful and makes it possible to extend animal experimentation in the field of burns to units, which are not specialized and have only limited resources.

**Key words:** burn, model, rat.

## РЕЗЮМЕ

### АДАПТИРОВАНИЕ СТАНДАРТНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОЖОГОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАГОБИОДЕРМА

**Шаншмелашвили Г.Т.**

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Нативили АН Грузии*

Экспериментальное исследование термических поражений для достижения физиопатических состояний требует использования различных моделей ожогов животных. В статье описывается экспериментальная модель ожога на крысах, которая дает возможность изучить разные глубины термической агрессии. Описанная экспериментальная модель ожогов является сравнимой, повторяемой для других исследователей, достоверной по результатам, простой в применении и дешевой.

Результаты настоящих, а также ранее [2,3] нами проведенных исследований по оценке эффективности модифицированной экспериментальной модели ожогов позволяют заключить, что модель является технически простой в применении, сравнительно дешевой и, следовательно, более доступной и дает возможность установления эффективности применения фагобиодерма при лечении ожогов в эксперименте.

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОНКОПРОТЕИНА HER-2/NEU В ТКАНИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мchedlishvili M.Yu., Gabunia U.A.

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии,  
Онкологический национальный центр им. проф. А. Гвамичава, Тбилиси*

В последние годы в онкологии активно изучаются различные, так называемые молекулярно-биологические маркеры, подвергающиеся изменениям в процессе возникновения и прогрессии опухолей. Исследование этих маркеров в разных субстратах различными методами позволит проанализировать роль этих маркеров в развитии и течении опухолевого процесса, оценить эффективность проводимого лечения [6,11].

Установлено участие ряда маркеров в дифференцировке опухолевой ткани (P53, Catepsin D, HER-2/neu), пролиферативной активности опухолевых клеток (ki67), ангиогенезе (CD31, VEGE), апоптозе (bcl-2, Вах) и т.д.

Согласно литературным данным, в случаях рака молочной железы используются различные моно- и поликлональные антитела. Некоторые из них (ламинин, коллаген IV типа, виментин, актин, хромогранин и др.) используются в дифференциальной диагностике, другие – (P53, bcl-2, ki67, CD31) в прогнозировании болезни, а некоторые другие (ER, PR, PS2, HER-2/neu и др.) для выбора тактики лечения опухолей [6,7,9,10-13].

Белок онкоген HER-2/neu, тот же c-erb B-2, является эпидермальным фактором, входит в состав внешних мембран эпителиальных клеток всех видов и, кроме ростостимулирующей функции, участвует в транслокации клеток, способствуя потенции метастазирования рака [4-6,15].

По мнению большинства исследователей [3-5,7,8], онкопротеин HER-2/neu в случаях рака молочной железы является показателем злокачественности опухоли, хотя некоторые исследователи не согласны с этим [14].

Авторы, изучающие особенности экспрессии онкопротеина HER-2/neu в раке молочной железы [8,14], указы-

вают на реципрокную взаимосвязь этого маркера со стероидными гормонами (ER, PR), другие [3] - не разделяют этого взгляда.

Противоречивость взглядов относительно функционального значения интенсивности экспрессии онкогена HER-2/neu в раке молочной железы и его реципрокной взаимосвязи со стероидными гормонами ставит перед необходимостью дальнейших исследований.

Целью исследования явилось изучить экспрессию и распределение онкопротеина HER-2/neu в раковой ткани молочной железы в зависимости от гистогенеза (дольковый, протоковый), гистологической формы (медулярный, тубулярный, папиллярный, криброзный, скирр и др.), степени дифференцировки опухоли и сопоставить полученные данные с особенностями экспрессии стероидных гормонов (ER, PR) в тех же опухолях.

**Материал и методы.** Изучены 49 случаев оперативно-удаленного рака молочной железы, произведенного в маммологическом отделении Национального онкологического центра им. проф. А. Гвамичава.

Возраст больных варьировал в пределах 43±9. По классификации TNM рак I стадии был выявлен у 19 пациентов, II – 18, III – 9, IV – 3.

Срезы толщиной 5-6 мкм, полученные из кусков опухолевой ткани, погруженные в парафин, окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по методу Ван-Гизон. По окрашенным срезам устанавливались гистогенез и гистологическая форма рака.

Степень злокачественности опухоли определяли по World Health Organization Classification of tumors (WHO), предложенной в 2003 г. (таблица 1).

Таблица 1. Степень злокачественности рака молочной железы

Количество баллов	1	2	3
	Отчетливая	Умеренная	Незначительная
Образование канальцев			
Митозы	Редки в поле зрения	Два, три митоза в поле зрения	Больше 2-3 митозов в поле зрения
Неоднородность ядер по размеру, форме и характеру окрашивания	Ядра одинаковы	Умеренное разнообразие	Выраженный плеоморфизм
Общее количество баллов	3	6	9

Согласно таблице 1 количество баллов 3-5 указывает на низкую злокачественность, 6-7 баллов – на умеренную и 8-9 баллов – на высокую степень злокачественности рака.

Из 49 случаев рака молочной железы в 21 случае установлен дольковый рак, в 19 – протоковый рак, в 3 – рак смешанного гистогенеза с участками долькового и протокового рака. В 6 случаях, в связи с диффузным ростом и резкой катаплазией опухолевой ткани, уточнить гистогенез рака не удалось.

Для иммуногистохимического определения HER-2/neu в опухолевой ткани использованы маркеры фирмы “ДАКО”, в частности кроличьи поликлональные антитела (разведенные 1:350). Визуализация образованного

при реакции комплекса (рецептор-моноклонное антитело) проводилась по системе LSAB+ с использованием DAB+ хромогена.

Для оценки экспрессии белка HER-2/neu использована стандартизированная иммуногистохимическая система Герцен-Тест (таблица 2). Согласно этой системе обозначение 0 указывает на отсутствие окрашивания, 1+ - на слабое окрашивание мембран опухолевых клеток, 2+ - на умеренную интенсивность окрашивания мембран опухолевых клеток и 3+ - на сильную степень окрашивания мембран опухолевых клеток. Отрицательной на экспрессию HER-2/neu считали раковые опухоли, оцененные показателями 0 или 1+, положительной – оцененные показателями 2+, 3+.

Таблица 2. Оценка экспрессии HER-2/neu

Окраска отсутствует или проявляется в менее чем 10% опухолевых клеток Реакция отрицательная – 0
Слабая, частичная мембранная окраска более чем 10% опухолевых клеток 1+
Умеренной интенсивности мембранная окраска более чем 10% опухолевых клеток Реакция положительная – 2+
Интенсивная мембранная окраска более чем 10% опухолевых клеток 3+

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования выявили, что экспрессия онкопротеина HER-2/neu в раковой ткани молочной железы характеризуется вариабельностью, зависящей от гистогенеза, гистологического строения, степени дифференцировки и стадии развития опухоли. Степень его экспрессии выше в протоковых формах рака (3+) по сравнению с дольковым (2+, 1+) как в инвазивных, так и неинвазивных формах и участках опухоли, с некоторым преобладанием в неинвазивных участках (3+) над инвазивными (2+ и 1+).

Интересные данные установлены относительно особенностей экспрессии онкогена HER-2/neu по морфологическим формам рака молочной железы. В частности, содержание указанного онкопротеина выше в медулярном раке, комедокарциноме и скирре по сравнению с тубулярным, папиллярным и слизистым раком. Следует отметить, что в тубулярных формах экспрессия онкопротеина HER-2/neu незначительна или вовсе отсутствует (1+, 0). Гиперэкспрессия онкогена HER-2/neu наблюдается в опухолевых клетках вокруг некротических очагов, что четко проявляется в комедокарциномах.

Наблюдается прямая зависимость между интенсивностью экспрессии онкопротеина HER-2/neu и степенью дифференцировки опухолевых клеток и опухоли в целом. Если экспрессия данного онкопротеина в высоко дифференцированных формах рака (3-4-5 балла) является низкой

или вовсе отрицательной (1+ до 0), в опухолях низкой степени зрелости (от 6 до 9 балла) интенсивность его экспрессии нарастает по мере увеличения степени катаплазии опухоли (1+, 2+, 3+).

Полученные выше показатели экспрессии онкопротеина HER-2/neu в раковых опухолях молочной железы диаметрально отличаются от таковых экспрессии стероид-гормонов (ER, PR). Если экспрессия стероидгормонов, согласно нашим, ранее опубликованным данным [1,2], интенсивная в дифференцированных формах рака молочной железы, по мере нарастания незрелости опухолевой ткани она убывает, уровень экспрессии онкопротеина HER-2/neu усиливается именно по мере увеличения степени незрелости (катаплазии) опухолевой ткани и, наоборот, падает и исчезает в опухолях высокой степени дифференцировки, о чем было указано выше.

Суммируя вышеизложенное, следует заключить, что между особенностями экспрессии онкопротеина HER-2/neu и стероид-гормонов (ER, PR) наблюдается обратно-пропорциональное (реципрокное) взаимоотношение и по этим показателям можно более объективно определить степень зрелости, характера роста и ряд других, указанных выше особенностей раковой опухоли, знание которых, полагаем, имеет немаловажное значение в подборе способов лечения рака молочной железы и прогнозировании болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мчедlishvili M.Ю., Gabunia У.А., Махароблидзе Э.Р. и соавт. Иммуногистохимическое исследование стероидных гормонов (ER, PR) в опухолевой ткани молочной железы // Georgian Medical News. – 2005. – N 2(119). – С. 65-57.
2. Mchedlishvili M., Gabunia U., Makharoblidze E. et al. Steroid-hormones (ER, PR), protein bcl-2 and oncoprotein – P53 rate in breast // Experimental and Clinical Medicine. – 2005. – N 2(21). – P. 59-61 (Georgian).
3. Baqai T., Shousha S. Estrogen receptor negativity as a marker for high-grade ductal carcinoma in situ // Histopathology. – 2003. – N 42(5). – P. 440-447.
4. Bangemann N., Burstein H., Hervey et al. Trastuzemal a Review of its use in the treatment of metastatic breast cancer over-expressing HER-2/neu. // Drugs. – 2002. – N 62(1). – P. 209-143.
5. Beselga J. Combined anti- Egf receptor and anti- HER-2/neu neu receptor therapy in breast cancer: a promising strategy ready for clinical testing // Annals of Oncology. – 2002. – N13. – P. 8-9.
6. Batsakis J. El-Naggar – P53 15 years after discovery // Advances in Anatomic pathology. – 1995. – N2. – P. 71-88.
7. Leong As.J., Vinywat S., Leong F.G. Patterns of basal lamina immunostaining in soft-tissue and bony tumor // Applied immunohistochemistry. – 1997. – N5. – P. 1-7.
8. Lones Gerrero X.A., Navarro S. Immunohistochemical detection in breast cancer with monoclonal antibody // Архив патологии. – 2003. – N1. – P. 25-29.
9. Nawa G., Ueda T., Mori S. et al. Prognostic Significance of Ki67 proliferation index and P53 over-expression in breast cancer // Journal of Cancer. – 1996. – N96. – P. 86-91.
10. Reab SS., Berg SC., Swanson PE. et al. C-erb B-2 expression and respons of adywant therapy in women with node-positive early breast cancer // Am. J. Clin. Pathol. – 1993. – N100. – P. 27-35.
11. Ross J.S., Fletcher J.A. Characterization of group factor that bind exclusively to the c-erb B-2 receptor and induces cellular reseptor // Stem Cell. – 1998. – v. 16. – P. 413-428.
12. Tayler CR. Paraffin section immunocytochemistry for estrogen receptor // Cancer. – 1996. – N77. P. 2419-2422.
13. Vergas SO., Leslie KO., Vesek P. et al. Estrogen receptor related protein 29 in primary non-small cell carcinom Pathologic and prognostic correlation // Cancer. – 1998. – N82. – P. 1495-1500.
14. Van de Kivger, Peterse J., Mool W. HER-2/neu oncoproteine expression rate as good prognostic value // N.England J. Medical. – 1988. – N319. – P.1239-1245.
15. Zaffrani B., Leroyer A., Fourquit A. et al. C-erb B-2 amplification in breast cancer with a high rate of proliferation // Sem. Diagn. Pathol. – 1995. – v.11. – P. 208-214.

## SUMMARY

### DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF THE ONCOPROTEIN HER-2/NEU IN THE BREAST CANCER TISSUE

Mchedlishvili M., Gabunia U.

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Academy of Sciences of Georgia*

49 breast cancer tissues were investigated by immunohistochemical method, to reveal the expression and distribution of the oncoprotein HER-2/neu.

It was found, that expression of the oncoprotein HER-2/neu in the tumor tissues is very variable, which depends on the cancer histogenesis, histological form, differentiation and stage of tumor development.

Intensity of expression of the oncoprotein HER-2/neu is higher in the ductal forms of the cancer, there is reciprocal relationship between the intensity of the expression of the oncoprotein HER-2/neu and steroid hormones. Using these data we can define histogenesis, rate of maturation and other tumor features in more objective manner. This is very important for selection of the breast cancer treatment methods.

**Key words:** mammary gland, oncoprotein HER-2/neu, immunohistochemistry.

## РЕЗЮМЕ

### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОНКОПРОТЕИНА HER-2/NEU В ТКАНИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мчедlishvili M.Ю., Gabunia У.А.

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Нативили АН Грузии; Онкологический национальный центр им. проф. А. Гвамичава, Тбилиси*

Проведено иммуногистохимическое исследование 49 случаев рака молочной железы с целью установления наличия и распределения онкопротеина HER-2/neu в опухолевой ткани.

Установлено, что экспрессия онкопротеина HER-2/neu в раковой ткани является весьма вариабельной, зависит от гистогенеза, гистологической формы, степени дифференциации и стадии развития опухоли.

Интенсивность экспрессии HER-2/neu выше в протоковых формах рака, по сравнению с дольковыми. Содержание указанного онкопротеина выше в медулярном раке, комедокарциноме и скирре по сравнению с тубулярным, папиллярным и слизистым раком. Следует отметить, что в тубулярных формах рака экспрессия онкопротеина HER-2/neu незначительна или вовсе отсутствует.

Среди особенностей экспрессии онкопротеина HER-2/neu и стероид-гормонов наблюдается реципрокная взаимосвязь, по которой можно более объективно определить гистогенез, степень зрелости и ряд других особенностей опухоли, знание которых имеет большое значение в подборе тактики лечения рака молочной железы.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.Г. Цагарели*

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАРДИОРИТМА ЮНОШЕЙ НА СЕНСОРНО-МОТОРНУЮ И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ НАГРУЗКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ЗВУКОВЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, кафедра медицинской физики, биофизики и кибернетики*

При воздействии социальных факторов окружающей среды человек постоянно подвергается влиянию различных психо-эмоциональных раздражителей, которые связаны с сенсорно-моторной работой и/или с задачей распознавания и выбора – принятия решения.

В то же время, в теоретическом и практическом плане является весьма значительной оценка состояния вегетативных регуляторных механизмов организма при воздействии внешних звуковых раздражителей при выполнении психо-эмоциональной нагрузки различного типа, в том числе - с задачей принятия правильного решения.

Влияние шума на слуховой анализатор, центральную нервную систему и в целом на организм изучено, однако данных о дифференциации параметровых характеристик звуковых раздражителей достаточно мало [8-10].

Исходя из того, что математический анализ кардиоритма в значительной степени отражает баланс вегетативных регуляторных эффектов организма, считаем интересной оценку регуляторных механизмов кардиоритма человека при сенсорно-моторной и психо-эмоциональной нагрузках на фоне воздействия аудиосигнала высокой частоты [3,4].

Целью исследования явилась дифференциальная оценка регуляторных механизмов сердечного ритма юношей и продуктивности выполнения сенсорно-моторной и психо-эмоциональной задач на фоне воздействия аудиосигналов высокой частоты.

**Материал и методы.** В качестве метода характеристики регуляторных механизмов сердечного ритма было выбрано изучение показателей статистической и спектральной плотности вариабельности кардиоритма [1].

В исследовании принимали участие юноши 18-22 лет – добровольцы (n=22). Для достижения легитимности исследования и комплексной, анамнезо-анкетно-клинической оценки степени здоровья при подборе субъектов (с целью включения в исследуемую популяцию) заполнялся составленный нами опросник, изучались и оценивались основные физиологические параметры (пульс, ар-

териальное давление, частота и глубина дыхания); физическая работоспособность определялась тестом стандартной дозированной физической нагрузки (Мартине-Кушелевского) [3]. Количество индивидов, включенных в исследуемую популяцию из общего числа исследованных, составило 48%.

Исследование носило характер общественного опыта и проводилось одинарным слепым методом.

Перед началом исследования проводился инструктаж исследуемых лиц. Затем, путем опроса устанавливалось насколько жизненный режим (питание, алкоголь, физическое и эмоциональное напряжение) объектов исследования был перегружен в течение трех дней до основного исследования.

Во время исследования объекту подавался аудиосигнал частоты 4000 – 8000 Гц, который программно генерировался и представлял собой звук точно определенной частоты. Мощность аудиосигнала не превышала допустимые нормы (40-45 дБ) [7].

Сенсорно-моторная реакция изучалась с помощью колец типа Ландольта в компьютерном режиме: на темном фоне экрана появлялись кольца с 3-мя или 5-ю разрезами, экспозиция кадра составляла 36 мс, длительность интервала между кадрами – 1800 мс. Задание заключалось в том, что объект исследования должен был ответить на все световые стимулы однозначным нажатием на левую кнопку “мышки”. При психо-эмоциональной нагрузке (задача распознавания и выбора) на темном фоне экрана появлялись светлые кольца с 3-мя или 5-ю (нечетное количество) и 4-мя (четное) разрезами. Объект исследования должен был ответить на появление нечетно разрезанных колец нажатием на левую кнопку “мышки”, а четно разрезанных – нажатием на правую кнопку “мышки”. Компьютерная программа при каждом сигнале регистрировала время реакции, количество правильных, неправильных, пропущенных ответов и ошибок (показатели качества работы).

Исследование проводилось в 5 этапов при постоянной регистрации R-R интервалов в следующей последова-

тельности: 1) после 15-20 минутного общего адаптационного периода начинали регистрацию ЭКГ во II стандартном отведении (5 мин.); 2) на втором этапе включались световые импульсы (только нечетно разрезанные кольца) и аудиораздражитель (5 мин.); 3) на следующем этапе исследуемый опять находился в состоянии покоя (5 мин.). 4) на четвертом этапе включались световые импульсы (нечетно разрезанные и четно разрезанные кольца) и аудиораздражитель (5 мин.); 5) на следующем, окончательном этапе исследуемый находился в состоянии покоя (5 мин.).

Пятиминутная продолжительность каждого этапа обусловлена необходимостью регистрации как минимум 250 кардиоциклов: как известно, для спектрального анализа чисел и расчета распределения Фурье, числовой ряд не должен быть менее 250 [2].

Вариабельность сердечного ритма оценивали по следующим параметрам: среднее арифметическое (M), средняя арифметическая погрешность (m), дисперсия (D), среднее квадратное отклонение (SDNN), вариационный размах (TINN), коэффициент асимметрии (AS), коэффициент эксцесса (Zx), стандартное отклонение средней величины (SDANN), мода (Mo), амплитуда моды (AMo) и индекс напряженности (ИН) [6].

Спектральным анализом биосигнала выделялись три частотные полосы: а) высокочастотный диапазон – дыхательные волны – High Frequency (HF), который в нор-

ме колеблется в пределах 1,5-10%; б) низкочастотный диапазон – Low Frequency (LF), вазомоторные волны, диапазон которых в норме колеблется в пределах 15-40%; в) очень низкочастотный диапазон – Very Low Frequency (VLF), 15-30% в норме. Вышеупомянутые расчеты дают возможность получить и их производные – индекс централизации IC ( $IC=(HF+LF)/VLF$ ) и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF [1].

За 4-5 дней до проведения собственно исследования, для регистрации т.н. фоновых показателей, проводилось “контрольное” исследование – стандартизированная проба психической нагрузки по вышеуказанной схеме без звукового раздражителя.

Обработка данных исследования выявила, что исходное соотношение вагосимпатических влияний в организме исследуемых не было одинаковым, вследствие чего объекты исследования были разделены на три группы: I группа (n=8) – лица со сбалансированной вагосимпатической регуляцией (LF/HF=1,89±0,1%; p<0,05); II группа (n=7) – лица с доминированным влиянием парасимпатической нервной системы (LF/HF=0,94±0,07%; p<0,05); III группа (n=7) – лица с превалированием симпатических регуляторных механизмов (LF/HF=3,06±0,3%; p<0,05).

Следует отметить, что во всех трех группах основные статистические характеристики сердечного ритма (M, D, SDNN, TINN, Mo, AMo и ИН) достоверно не отличаются друг от друга; p<0,05 (таблица).

Таблица. Статистические характеристики сердечного ритма здоровых юношей в состоянии покоя

	<b>M</b>	<b>D</b>	<b>SDNN</b>	<b>TINN</b>	<b>Mo</b>	<b>AMo</b>	<b>ИН</b>
I гр., n=8	0,73±0,21	0,0031±0,0003	0,036±0,0028	0,9±0,01	0,67±0,021	0,71±0,017	0,62±0,053
II гр., n=7	0,72±0,15	0,0023±0,0003	0,039±0,004	0,86±0,03	0,69±0,031	0,68±0,031	0,64±0,042
III гр., n=7	0,71±0,12	0,0014±0,0002	0,036±0,002	0,83±0,04	0,68±0,018	0,73±0,04	0,61±0,032

Как было отмечено, через 4-5 дней после “контрольного” исследования к световому стимулу добавлялись аудиораздражители частотой 4000-8000 Гц.

Для сравнительного анализа вариабельности сердечного ритма в качестве начальных, отчетных характеристик были использованы данные минутного интервала статистических и геометрических показателей первой фазы покоя, а для определения спектральной плотности – пятиминутного интервала [4].

Во всех трех группах отмечались идентичные изменения статистических показателей сердечного ритма до, при и после выполнения сенсорно-моторного задания. В частности, в течение первой же минуты нагрузки, по сравнению с исходным, уменьшаются AMo и ИН

(AMo=0,6164±0,02, ИН=0,3945±0,04). На пятой минуте нагрузки эти данные подвергаются реституции (AMo=1,3926±0,03, ИН=0,8448±0,05).

Анализ спектральной плотности сердечного ритма во всех трех группах указывает на умеренный сдвиг вагосимпатического соотношения в сторону парасимпатической регуляции в фазе подачи светового стимула, что в основном проявляется в виде умеренного роста плотности дыхательных волн в этой фазе. Этот результат можно объяснить концепцией Лейса [5], согласно которой при усилении сенсорной чувствительности отмечаются брадикардия и другие тормозные эффекты на сердце.

Во всех трех группах при подаче высокочастотного звукового раздражителя (4000-8000 Гц) вместе со световым

раздражением ухудшалось качество выполнения работы - значительно выросло количество пропущенных ( $15\% \pm 1$ ) и неправильных ( $6\% \pm 1$ ) ответов. В группах статистические характеристики variability сердечного ритма не отличались; при анализе же спектральной плотности выяснилось, что на фоне действия высокочастотного звука имеет место отклонение вагосимпатического баланса от симпатического фона к парасимпатическому; вместе с тем, уменьшается плотность вазомоторных волн (от  $18 \pm 4,2$  до  $9,8 \pm 3,1$ ;  $p < 0,05$ ) и повышается плотность дыхательных волн (от  $36,4 \pm 4,7$  до  $44,5 \pm 4,2$ ;  $p < 0,05$ ); это означает, что в смоделированной таким образом ситуации уменьшаются симпатические вегетативные влияния.

Во всех трех группах, при подаче звукового раздражителя высокой частоты (4000-8000 Гц) во время психо-эмоциональной нагрузки количество пропущенных ответов составило  $9 \pm 2\%$ , а ошибок -  $7 \pm 1\%$ . Время реакции, по сравнению с контрольным исследованием, увеличилось (от  $675 \pm 12$  до  $726 \pm 15$  мс.).

В третьей группе в фазе психо-эмоциональной нагрузки имеет место резкое нарушение вагосимпатического равновесия в сторону симпатического звена, что сопровождается резким увеличением плотности вазомоторных волн (от  $49 \pm 9,3$  до  $72,3 \pm 11$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличение времени реакции на нагрузку при этом указывает, что исследуемый работает в режиме напряжения, что, вероятно, обусловлено комбинированным воздействием звукового раздражителя высокой частоты и психо-эмоциональной нагрузки.

Полученные результаты дают основание заключить, что на фоне воздействия высокочастотного звукового раздражителя (4000-8000 Гц) значительно ухудшается качество выполнения как сенсорно-моторной, так и психо-эмоциональной задачи. Однако необходимо отметить что у лиц с превалированием симпатической части вегетативной нервной системы в исходных условиях, на фоне воздействия высокочастотного звукового раздражителя при выполнении сенсорно-моторной задачи оно уменьшается, а при выполнении сложных задач распознавания и выбора изначально доминированные симпатические эффекты на сердце усиливаются, что создает предусловие режима перегрузки регуляторных механизмов организма.

Полученные результаты могут быть использованы для гигиенического регламентирования профессиональной деятельности и оптимизации продуктивности труда в тех сферах деятельности человека, где рабочий процесс связан с воздействием шума различных типов. Игнорирование этих факторов может стать одной из провоцирующих причин развития дисрегуляции кардиогемодинамической системы человека.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001.
2. Баевский Р.М., Прилуцкий, Д.А., Иванов, Г.Г. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. - 2001. - N24. - С. 65-68.
3. Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д. Регуляторные механизмы сердечного ритма юношей при выполнении сенсорно-моторной работы на фоне воздействия различными звуковыми раздражителями // Georgian Medical News. - 2004. - N 117. - С. 79-82.
4. Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д. Регуляторные механизмы сердечного ритма юношей в условиях психоэмоциональной нагрузки при воздействии различных звуковых раздражителей // Georgian Medical News. - 2005. - N 118. - С. 70-73.
5. Симонов П.В. Высшая нервная деятельность человека: мотивационно-эмоциональные аспекты. - М.: Наука. - 1975. - С. 175.
6. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use // Circulation. - 1996. - v. 93. - P. 1043-1065.
7. Occupational Health, The soldier and the industrial base. Uniformed Services University of the Health Sciences Bethesda. - Maryland: 1993. - P. 207-216.
8. Takeuchi H., Enzo A., Minamitani H. Circadian rhythm changes in heart rate variability during chronic sound stress // Med. Biol. Eng. Comput. - 2001. - N 39(1). - P. 113.
9. Tzaneva L., Danev S., Nikolova R. Investigation of noise exposure effect on heart rate variability parameters // Cent. Eur. J. Public. Health. - 2001. - N 9(3). - P. 130. - N3. - С. 108-127
10. Van Amelsvoort L.G., Schouten E.G., Maan A.C., Swenne C.A., Kok F.J. Occupational determinants of heart rate variability // Int. Arch. Occup. Environ. Health. - 2000. - N 73(4). - P. 255.

## SUMMARY

### DIFFERENTIAL DESCRIPTION OF HEART RATE REGULATORY MECHANISMS OF YOUNG MEN AT SENSORY-MOTOR AND PSYCHOEMOTIONAL LOAD DURING HIGH FREQUENCY SOUND EXPOSURE

Nachkebia J., Kvachadze I., Tsibadze A.

*Department of Normal Physiology; Department of Physics, Biophysics and Cybernetics; Tbilisi State Medical University, Georgia*

The goal of the study was the differential description of the heart rate regulatory mechanisms of young men and productivity of task performance during sensory-motor and psychoemotional load on the background of high frequency (4000-8000 Hz) sound exposure.

Analysis of statistical and spectral components of the heart rate variability was done for description of heart rate regulatory mechanisms. Sensory-motor and psychoemotional load was studied with Landolt rings. The study was a community trial and performed by single blind method, on volunteer young men (age 18-22, n=22).

From the results of the study it may be concluded that during high frequency sound exposure, quality of sensory-motor and psychoemotional task performance deteriorates.

In individuals with initial domination of sympathetic part of vegetative nervous system during high frequency sound exposure and sensory-motor load, sympathetic domina-

tion decreases, but during complex tasks of identification and selection, initially dominant sympathetic effects on heart increases, which creates starting conditions for regulatory mechanisms overload mode.

**Key words:** sensory-motor load, psychoemotional load, high frequency sound, heart rate variability.

## РЕЗЮМЕ

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАРДИОРИТМА ЮНОШЕЙ НА СЕНСОРНО-МОТОРНУЮ И ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ НАГРУЗКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ЗВУКОВЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ

Начкебия Дж.Н., Квачадзе И.Д., Цибадзе А.Д.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, кафедра медицинской физики, биофизики и кибернетики*

Целью исследования явилась дифференциальная оценка регуляторных механизмов сердечного ритма юношей и продуктивности выполнения сенсорно-моторной и психо-эмоциональной задач на фоне воздействия аудиосигналов высокой частоты (4000 – 8000 Гц).

В качестве метода характеристики регуляторных механизмов сердечного ритма было выбрано изучение показателей вариабельности кардиоритма.

В исследование были включены юноши 18-22 лет – (n=22). Исследование носило характер общественного опыта и проводилось одинарным слепым методом.

Полученные результаты дают основание заключить, что на фоне воздействия высокочастотного звукового раздражителя ухудшается качество выполнения как сенсорно-моторной, так и психо-эмоциональной задач. Однако, необходимо отметить, что у лиц с превалированием симпатической части вегетативной нервной системы в исходных условиях, на фоне воздействия высокочастотного звукового раздражителя, при выполнении сенсорно-моторной задачи, оно уменьшается, а при выполнении сложных задач распознавания и выбора изначально доминированные симпатические эффекты на сердце усиливаются, что является предпосылкой режима перегрузки регуляторных механизмов организма.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.О.Павлишвили*

*Научная публикация*

### РОЛЬ NO И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ШОКА

Нозадзе Л.С., Панцулаиа В.А., Мчедlishvili Т.В., Саникидзе Т.В., Бахуташивили В.И.  
(В.И. Бахуташивили – действ. член АН Грузии)

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

Ключевым звеном патогенеза острой геморрагии является уменьшение массы циркулирующей крови и наличие несоответствия ее объема с емкостью сосуди-

стого русла. Последнее обстоятельство обуславливает снижение среднего системного давления, недостаточность венозного наполнения, ослабление работы серд-



ца и развитие шока. Очевидно, что в развитии гиповолемии, наряду с резким увеличением концентрации катехоламинов в плазме крови [19] и активацией ренин-ангиотензиновой системы [4], важная роль принадлежит также снижению реактивности гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, обусловленной изменением синтеза вазоактивных соединений в различных типах клеток, включая клетки гладкой мускулатуры и эндотелиальные клетки кровеносных сосудов [15,20,21]. Причем механизмы, обуславливающие эти изменения, до конца не установлены [11]. Нашими ранними исследованиями показано, что в регуляции артериального давления при геморрагическом шоке (ГШ) значимая роль принадлежит оксиду азота. Понижение артериального давления при экспериментальном ГШ сопровождалось резким увеличением содержания свободного оксида азота в крови [8], тогда как снижение его активности обычно ассоциируется с повышением давления [16]. Предварительное введение препарата плаферон ЛБ (ПЛБ) препятствовало избыточному образованию NO и стабилизировало артериальное давление при ГШ [8]. Препарат плаферон ЛБ, синтезирован в Институте медицинской биотехнологии АН Грузии (номер патента в США - WO 02/12444 A2). ПЛБ представляет собой смесь эндогенных биологически активных веществ, выделенных из амниотической оболочки человеческой плаценты. Исследования механизмов, лежащих в основе фармакологической активности ПЛБ показали, что он обладает антиоксидантной и иммуномодулирующей и NO-модулирующей активностью.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилось установление роли NO и механизмов эффективности плаферона ЛБ при регуляции артериального давления во время геморрагического шока.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на беспородных половозрелых белых крысах массой 200 г (60 крыс). ГШ воспроизводили массивным кровопусканием из сонной артерии (объем выпускаемой крови составлял 2-3% массы тела) до тех пор, пока артериальное давление (АД) не достигало уровня  $50 \pm 5$  мм рт. ст. Контроль АД у экспериментальных животных производился при помощи ртутного манометра. С этой целью у животных, фиксированных на спине, вскрывали артерию и в нее вводили канюлю, соединенную с манометром.

С целью установления роли оксида азота при гиповолемии и механизмов, корригирующих действие ПЛБ по отдельным группам животных, за 15 минут до воспроизведения ГШ вводили ПЛБ, антагонист кальция, изоптин, и селективный ингибитор эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), LNAME (SIGMA) в дозах 8,0 мг/кг, 0,5 мг, 150 мг/кг, соответственно. Исследовано 5 групп животных: I - ГШ; II - ПЛБ+ГШ; III - изоптин+ГШ;

IV - LNAME+ГШ. Контрольную (V) группу составили интактные животные. Животные забивались через 15 минут после воспроизведения ГШ методом декапитации, в условиях общей анестезии (40 мг/кг натрия этамоналом).

Для определения содержания свободного оксида азота в крови крыс использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) (SIGMA). DETC (500 мг/кг) и  $\text{Fe}^{2+}$ -цитрат (50 мг  $\text{FeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  + 250 мг цитрата натрия  $\text{kg}^{-1}$ ) [1] вводили в хвостовую вену мышей дозой 50 мг/кг за 10 минут до умерщвления животных. Комплексы  $\text{NO-Fe}^{2+}-(\text{DETC})_2$  регистрировались методом ЭПР (электронного парамагнитного резонанса) на радиоспектрометре РЭ 1307 (Россия) с частотой микроволнового излучения 9677 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. Регистрация спектров производилась при микроволновой мощности 100 мВт при температуре жидкого азота ( $-196^\circ\text{C}$ ) в кварцевом сосуде Дюара [1,13].

Для определения содержания ионов кальция в легочной артерии после предварительной минерализации артерии продукт минерализации массой 100 мг растворяли в  $\text{HNO}_3$  (1 мл химически чистый  $\text{HNO}_3$  + 9 мл дистиллированной воды). В ионизируемом растворе методом пламенного фотометра (ПФМУ42) определяли содержание ионов кальция.

Статистический анализ полученных данных проводился с применением стандартного статистического метода, достоверная оценка разницы производилась по критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** На рисунке представлены данные изменения артериального давления экспериментальных крыс, подвергнутых ГШ на фоне ПЛБ, изоптина и LNAME. Как следует из рисунка, предварительное введение ПЛБ, изоптина и LNAME способствовало увеличению АД у крыс, находящихся в течение 15 минут в состоянии ГШ. Содержание свободного оксида азота в крови спустя 15 минут после воспроизведения ГШ увеличивалось на 47% по сравнению с контрольными значениями. Под действием ПЛБ и изоптина содержание свободного оксида азота в крови экспериментальных животных уменьшалось до контрольных значений, тогда как на фоне предварительного введения LNAME NO вовсе не регистрировалось в спектре ЭПР крови (таблица 1).

У животных, подвергнутых 15 минутному ГШ, содержание ионов кальция в легочной артерии увеличивалось в 2 раза по сравнению с контролем (таблица 2). Под действием ПЛБ и изоптина содержание  $\text{Ca}^{2+}$  восстанавливалось до исходного уровня, а на фоне LNAME на 17% превышало контрольные значения.

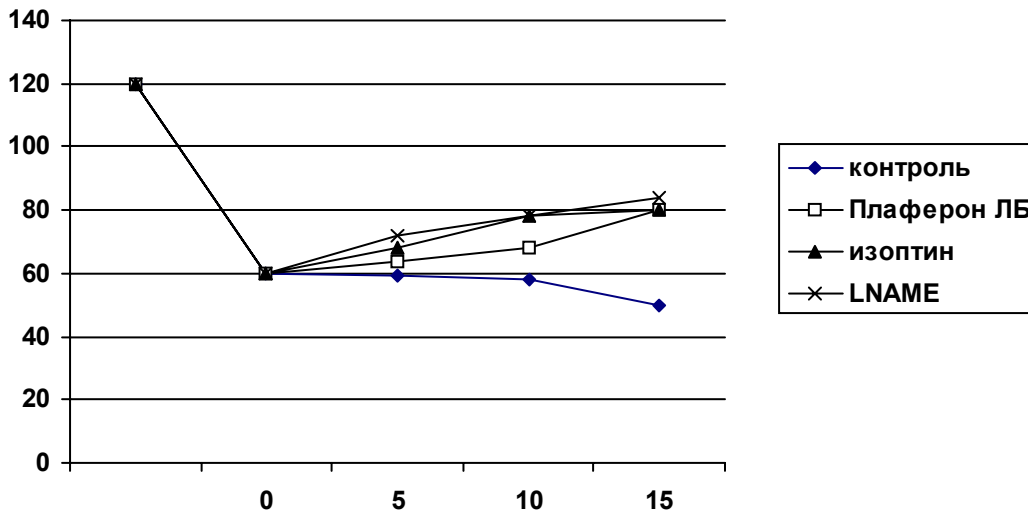


Рис. Изменение АД экспериментальных животных, подвергнутых геморрагическому шоку на фоне действия различных препаратов

Таблица 1. Изменение интенсивности ЭПР сигнала спинмеченного свободного NO в крови крыс, подвергнутых ГШ

	контроль	ГШ	ГШ+ПЛБ	ГШ+изоптин	ГШ+LNAME
NO	11,5±	18,2±2,8	12,5±1,4	11,3±1,3	-

Таблица 2. Изменение содержания ионов кальция (тЭкв/кг) в легочной артерии крыс, подвергнутых геморрагическому шоку на фоне действия различных препаратов

Условия опыта	контроль	ГШ	ГШ+ПЛБ	ГШ+изоптин	ГШ+LNAME
Содержание Ca <sup>2+</sup>	2,4	4,9	2,5	2,5	2,8

Как известно, в регуляции АД важная роль принадлежит сократительной активности гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, которая зависит от концентрации свободного (несвязанного) цитозольного кальция. Кальций поступает в клетки извне посредством рецептор регулируемых потенциал зависимых кальциевых каналов, а также высвобождается из саркоплазматического ретикулума и митохондрий (более 99% внутриклеточного кальция локализовано в этих органеллах). Увеличение интенсивности потока кальция в клетки гладкой мускулатуры кровеносных сосудов сопровождается увеличением уровня свободного внутриклеточного кальция, который в комплексе с кальмодулином активирует киназу, фосфорилирующую легкие цепи миозина и вызывает констрикцию гладкой мускулатуры [22].

Блокатор кальциевых каналов, изоптин, эффективно блокирует потенциал зависимые медленные кальциевые каналы (L тип) [17], способствуя тем самым уменьшению медленного притока ионов кальция, обуславливающего констрикцию гладкой мускулатуры. Причем, изоптин присоединяется только к открытым кальциевым каналам, тем самым, предотвращая реполяризацию мембраны [14]. Кроме того, установлено, что изоптин блокирует также поступление кальция в эндотелиальные клетки [7] способствуя уменьшению обра-

зования NO в эндотелии с участием конститутивных NO-синтаз [12]. Следовательно, уменьшение высвобождения NO сопровождается уменьшением релаксации (констрикцией) гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. Известно, что NO посредством GMP активирует киназу, которая, в свою очередь, активирует миозин дефосфатазу, дефосфорилирующую миозин, тем самым, препятствуя констрикции [11]. Предложены многочисленные механизмы, касающиеся участия NO в регуляции тонуса гладкой мускулатуры посредством модуляции содержания Ca<sup>2+</sup> [9]. Предполагается, что NO-индуцируемое ингибирование притока Ca<sup>2+</sup> через кальциевые каналы L-типа включает механизм гиперполяризации мембраны, обусловленной GMP-зависимой активацией Ca<sup>2+</sup>-зависимых K<sup>+</sup> каналов; не исключено также непосредственное нитрозилирование K<sup>+</sup> каналов [11]. Известно, что оксид азота ускоряет секвестрацию кальция посредством Ca<sup>2+</sup> насоса в саркоплазматическом ретикулуме [5]. Считается также, что NO способствует уменьшению уровня Ca<sup>2+</sup> путем ингибирования рецептор индуцированного высвобождения кальция из внутриклеточных депо [6].

Таким образом, можно заключить, что влияние антагонистов кальция на АД является результатом суммирования двух противоположных процессов: 1) вазодила-

тации вследствие блокады поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки гладкой мускулатуры кровеносных сосудов через потенциал зависимые кальциевые каналы, вызывающая, соответственно, снижение АД, и 2) вазоконстрикции, обусловленной уменьшением содержания NO и снижения его стимулирующей активности на потенциал зависимые кальциевые и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^+$ -каналы. Соответственно, изменение АД в ответ на действие изоптина зависит от соотношения индуцированных им констрикторных и дилататорных механизмов, регулирующих тонус кровеносных сосудов [10]. Согласно мнению Ruscheitzka F. и соавторов, характер изменения АД в ответ на действие антагонистов кальция (изоптин) является наилучшим индикатором дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилататорными механизмами, поскольку его величина пропорциональна существующей констрикции и обратно пропорциональна вазодилатации [17]. Более того он отражает изменения уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в обоих типах тканей (эндотелии и гладкой мускулатуре), контролирующих тонус кровеносных сосудов.

Таким образом, исходя из вышесказанного, можно заключить, что при экспериментальном ГШ имеет место опосредованное стресс гормонами рецептор-индуцированное накопление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках кровеносных сосудов. При этом быстрый выброс большого количества NO, вследствие активации кальций зависимой eNOS в эндотелие, обуславливает превалирование NO-зависимых механизмов релаксации (включающих дефосфорилирование легких цепей миозина, гиперполяризацию мембраны посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых  $\text{K}^+$  каналов, ингибирование высвобождения кальция из внутриклеточного депо и ускорение его секвестрации в саркоплазматическом ретикулеуме) над процессами  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой констрикцией в клетках гладкой мускулатуры и последующему резкому снижению АД. При экспериментальном ГШ, воспроизведенном на фоне предварительного действия изоптина, блокада поступления кальция в эндотелий предотвращает интенсификацию кальций зависимого синтеза оксида азота и, соответственно, развитие NO-зависимых эффектов дилатации и тем самым способствует увеличению АД. Предварительное введение LNAME ингибирует синтез оксида азота в эндотелий кровеносных сосудов и, соответственно, предотвращает активацию NO-зависимых дилататорных механизмов. Незначительное (на 17%) увеличение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в артерии животных этой экспериментальной группы, по-видимому, является результатом кратковременного гормон индуцированного поступления кальция через медленные кальциевые каналы, которое в условия ингибирования NO-зависимой дилатации обеспечивает констрикцию кровеносных сосудов и нормализацию АД. Учитывая способность ПЛБ регулировать синтез оксида азота при различных патологических процессах, [2,3] можно пред-

положить, что нормализация АД при ГШ под действием этого препарата в основном обусловлена его NO-модулирующей активностью. ПЛБ поддерживает физиологические концентрации NO в кровеносных сосудах. Оксид азота, в свою очередь, благодаря способности регулировать тонус гладкой мускулатуры посредством модуляции содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивает нормализацию АД у экспериментальных животных.

Таким образом, на основании анализа данных литературы и результатов наших экспериментальных исследований можно заключить, что оксиду азота принадлежит значительная роль в установлении баланса между констрикторным и дилататорным механизмами регуляции тонуса кровеносных сосудов. Плаферон ЛБ в силу своей NO-модулирующей активности обеспечивает сохранение физиологической активности оксида азота, нормализацию содержания кальция и, следовательно, уровня АД в кровеносных сосудах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф. Биофизика. – 1997. - вып. 3(42). - С. 687-692.
2. Бахуташиви З.В., Датунашвили И.В., Саникидзе Т.В., Бахуташиви В.И. Коррекция окислительного метаболизма с помощью плаферона ЛБ при проведении коронарного шунтирования миокарда // Georgian Medical News. – 2004. - N 11. - С.68-72.
3. Мегреладзе, И.И., Шабуришвили Т.Ш., Саникидзе Т.В., Бахуташиви В.И. Влияние иммуномодулятора плаферона ЛБ на функциональное состояние ишемизированного миокарда перинфарктной зоны // Аллергология. - 2004. – т. 5. - С. 376-379.
4. Camming A.D., Driedger A., McDonald J.W.D., Landsay R.M., Solez K., Linton A.T. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis // Am. J. Kidney Dis. – 1988. - N11. – P. 363.
5. Cohen R.A., Weisbrod R.M., Gericke M., Yaghoubi M., Bierl C., Bolotina V.M. Mechanism of nitric oxide induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase and inhibition of store operated  $\text{Ca}^{2+}$  influx // Circ. Res. – 1999. - N84. – P. 210-219.
6. Hirata M., Kohse K.P., Chang C.H., Ikebe T., Murad F. Mechanisms of cyclic GMP inhibition of inositol phosphate formation in rat aorta segments and cultured bovine aortic smooth cells // J. Biol. Chem. – 1990. – N265. – P. 1268-1273.
7. Iozalen L., Devinck M.A., David-Dufilno M. Isradipine affects histamine-induced cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  movements in human endothelial cells // Eur. J. Pharmacol. – 1995. – N289. – P. 189-195.
8. Kakulia S.V., Antelava A.V., Antelava N.A., Gongadze M.T., Sanikidze T.V. The role if nitric oxide in pathogenesis of hemorrhagic shock. Xi-th International Conference “Magnetic Resonance in Chemistry and Biology”. – Zvenigorod: 2001.
9. Karaki H., Ozaki H., Hori M., Mitsui-Saito M., Amano K., Harada K., Miyamoto S., Nakazava H., Wom K.J., Sato K. Calcium movements, distribution and functions in smooth muscle // Pharmacol. Rev. – 1997. - N49. - P. 157-230.
10. Kunes J., Hijna S., ZKadlekova M., Dobesova Z.,

- Raushova H., Vokurkova M., Loukotova J., Pechanova O., Zicha J. Altered Balance of Vasoactive System in Experimental Hypertension: the role of reactive NO deficiency // *Physiol. Res.* – 2004. – P. 23-24.
11. Landry D.W., Oliver J.A., The pathogenesis of vasodilatory shock // *The New England Journal of Medicine.* – 2001. – N 345(8). – P. 588-595.
12. Lantone F., Iozalen L., Devinck M.A., Millanvoue-Van Brussel E., David-Dufilho M. Nitric oxide production in human endothelial cells stimulated by histamine requires  $Ca^{2+}$  influx // *Biochem. J.* – 1998. - N330. – P. 695-699.
13. Mikoyan V.D., Voevodskaya N.V., Kubrina L.N., Malenkova I.V., Vanin A.F. *Biochimical et Biophysical Acta.* – 1995. - v.1269. - P. 19-24.
14. Mycek M.J., Harvey R.J., Champe P.C. *Pharmacology.* - 2000.
15. Ochoa J.B., Udeckwu A.O., Billiar T.R., et al. Nitrogen oxide level in patients after trauma during sepsis // *Ann. Surg.* – 1991. - N214. – P. 621-626.
16. Rioux F., St-Pierre M., Harvey N., Moisan S., Burhop K.E., Drapeau G. Nimodipine inhibits the pressor activity of diaphorin-crosslinked hemoglobin (DCLHb) in rat // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1998. – N 76(10-11). – P. 983-988.
17. Ruscheitzka F.T., Noli G., Luscher T. F. Calcium antagonist and endothelial function // *J. Clin. Basic. Cardiol.* – 1999. – N2. – P. 175-180.
20. Ruschitzka F.T., Noll G., Luscher T.F. Calcium antagonists and endothelial function // *J. Clin. Basic Cardiol.* – 1999. - N2. – P. 175-180.
21. Sylvester J.T., Scharf S.M., Gilbert R.D., Fitzgerald R.S., Traystman R.J. Hypoxic and CO hypoxia in dogs: hemodynamics, carotid reflexes and catecholamines // *Am J. Physiol.* – 1979. - N236. - P. 22-28.
22. Thiemerann C., Szabo C., Mitchel J.A., Vane J.R. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. - N90. – P. 267-271.
23. Titherage M.A. Nitric oxide in sepsis shock // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1999. - N1411. – P. 437-455.
24. Zicha J., Kunes J. Membrane defects and the development of hypertension. // In: *Development of Hypertensive Phenotype: Basic and Clinical Studies.* R McCarty, Da Blizard, R.L. Chevalier (eds.). – Elsevier. – Amsterdam: 1196. - P. 213-251.

## SUMMARY

### ROLE OF NO AND SEVERAL MECHANISMS OF PLAFERON LB ACTION IN THE REGULATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE DURING HEMORRHAGIC SHOCK

Nozadze L., Pantsulaia V., Mchedlishvili T., Gongadze M., Sanikidze T., Bakhutashvili V.

*Tbilisi State Medical University; Institute of Medical Biotechnology of the Academy of Sciences of Georgia*

The present study aimed to establish the role of NO and mechanisms of plaferon LB (PLB) (USA patent N WO 02/12444 A2) effectiveness in the regulation of arterial blood pressure (ABP) during hemorrhagic shock (HS).

As it follows from the results of our study and literary data analysis, stress-hormone mediated receptor-induced accumulation of  $Ca^{2+}$  ions in vascular cells occurs during experimental HS. At that, rapid release of large amount of NO due to Ca-dependent eNOS activation in endothelium results in the prevalence of NO-dependent relaxation mechanisms over  $Ca^{2+}$ -dependent constriction in smooth muscle cells with subsequent abrupt decrease in ABP. In experimental HS, reproduced against preliminary administration of isoptine, blockage of Ca entry in endothelial cells prevents intensification of Ca-dependent synthesis of nitric oxide, and consequently, prevents activation of NO-dependent mechanisms of dilatation thereby facilitating ABP elevation. Preliminary administration of LNAME inhibits nitric oxide synthesis in blood vessel endothelium and consequently prevents activation of NO-dependent mechanisms of dilatation. Insignificant (by 17%) increase of  $Ca^{2+}$  levels in artery of animals of this experimental group is likely due to transitory hormone-induced entry of calcium through slow Ca channels, which at the inhibition of NO-dependent vasodilatation provides constriction of blood vessels and normalization of ABP. Given the ability of PLB to regulate nitric oxide synthesis at various pathological processes, we suggest that normalization of ABP by this preparation during HS is mainly due to NO-modulating activity of PLB. PLB maintains physiological concentrations of NO in blood vessels. Nitric oxide, in its turn, provides normalization of ABP in experimental animals due to the regulation of vascular smooth muscle tone through the modulation of  $Ca^{2+}$  levels.

Thus, we can conclude that nitric oxide plays significant role in the regulation of the balance between constrictory and dilatatory mechanisms of vascular tone. PLB due to its NO modulating activity provides maintenance of physiological activity of nitric oxide, normalization of  $Ca^{2+}$  levels and ABP in blood vessels.

**Key words:** hemorrhagic shock, blood pressure, NO, Plaferon.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ NO И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ШОКА

Нозадзе Л., Панцулаиа В.А., Мчедлишвили Т.В., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

Целью настоящего исследования явилось установление роли NO и механизмов эффективности плаферона ЛБ

при регуляции артериального давления во время геморрагического шока.

Как следует из результатов наших исследований и анализа литературных данных, при экспериментальном геморрагическом шоке (ГШ) имеет место опосредствованное стресс-гормонами рецептор-индуцированное накопление ионов  $Ca^{2+}$  в клетках кровеносных сосудов. При этом быстрый выброс большого количества NO вследствие активации кальций зависимой eNOS в эндотелий, обуславливает превалирование NO-зависимых механизмов релаксации над процессами  $Ca^{2+}$ -зависимой констрикции в клетках гладкой мускулатуры и последующему резкому снижению артериального давления (АД). При экспериментальном ГШ, воспроизведенном на фоне предварительного действия изоптина, блокада поступления кальция в эндотелий предотвращает интенсификацию кальций зависимого синтеза оксида азота и развитие NO-зависимых эффектов дилатации и способствует увеличению АД. Предварительное введение LNAME ингибирует синтез оксида азота в эндотелии кровеносных сосудов и, соответственно, предотвращает активацию NO-зависимых дилататорных механизмов. Незначительное (на 17%) увеличение содержа-

ния  $Ca^{2+}$  в артерии животных этой экспериментальной группы по-видимому является результатом кратковременного гормон индуцированного поступления кальция через медленные кальциевые каналы, которое в условия ингибирования NO-зависимой дилатации обеспечивает констрикцию кровеносных сосудов и нормализацию АД. Учитывая способность ПЛБ регулировать синтез оксида азота при различных патологических процессах, можно предположить, что нормализация АД при ГШ под действием этого препарата в основном обусловлена его NO-модулирующей активностью. ПЛБ поддерживает физиологические концентрации NO в кровеносных сосудах. Оксид азота, в свою очередь, благодаря способности регулировать тонус гладкой мускулатуры посредством модуляции содержания ионов  $Ca^{2+}$  обеспечивает нормализацию АД у экспериментальных животных. Таким образом, можно заключить, что оксиду азота принадлежит значительная роль в установлении баланса между констрикторным и дилататорным механизмами регуляции тонуса кровеносных сосудов. ПЛБ в силу своей NO-модулирующей активности обеспечивает сохранение физиологической активности оксида азота, нормализацию содержания кальция и, следовательно, уровня АД в кровеносных сосудах.

*Научная публикация*

## **РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ NO-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Гоишвили Н.З., Какауридзе Н.Г., Саникидзе Т.В.**

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии;  
Тбилисский государственный медицинский университет*

Атеросклероз - это хроническое заболевание кровеносных сосудов, обусловленное воздействием генетических факторов и факторов окружающей среды, включа-

ющих комплекс взаимодействий между компонентами крови и стенками кровеносных сосудов, характеризующий развитием целого ряда воспалительных и окисли-

тельных реакций. Одним из основных проявлений атеросклероза является дисфункция эндотелия, являющаяся важнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний [9,10].

В развивающихся странах, в последние годы увеличивается смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний и церебральных осложнений атеросклероза, более того, наблюдается омоложение контингента, страдающего атеросклерозом [7,8]. При этом, как показали исследования последних лет, среди факторов, обуславливающих омолаживание атеросклероза и растущую тенденцию смертности от его сердечно-сосудистых осложнений, важная роль наряду с такими классическими риск-факторами, как гипертензия, высокое содержание Х-ЛПНП, излишнее потребление углеводов, повышение веса и постоянное нервное напряжение, принадлежит окислительному стрессу, проявляющемуся в нарушении баланса между про- и антиоксидантными системами и метаболизмом оксида азота.

Целью исследования явилось установление изменений окислительного метаболизма и содержания оксида азота в крови при хронической сердечной недостаточности.

**Материал и методы.** В исследование включены 52 больных. I контрольную группу составили 15 больных без ишемической болезни сердца (ИБС). Основную группу составили 37 больных с ИБС, осложненной хронической

сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). У всех больных ХСН развилась на фоне ИБС, у 54% из них отмечался постинфарктный кардиосклероз. У 24% ИБС сочеталась с гипертонической болезнью.

У больных с ХСН, наряду с общепринятыми клиническими исследованиями, для оценки редокс-статуса (окисленный церулоплазмин, содержание  $Fe^{3+}$ -трансферрина, ионов  $Mn^{2+}$ , метгемоглобина) организма изучали парамагнитные центры крови методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). В основе метода ЭПР лежит феномен поглощения микроволнового излучения сверхвысоких частот частицами, обладающими некомпенсированным магнитным моментом. Кровь, взятую для ЭПР исследования, помещали в полиэтиленовые трубки и замораживали при температуре жидкого азота ( $-196^{\circ}C$ ). Спектры ЭПР крови регистрировались на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия). Для определения содержания свободного оксида азота в крови применяли спин-метку диэтилдитиокарбамат натрия (SIGMA).

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что при ХСН в организме происходят генерализованные сдвиги окислительных процессов (таблица).

Таблица. Изменение показателей парамагнитных центров крови пациентов с ХСН

		N	$g=2,01$	$Fe^{3+}$ - трансферрин	MetHb	Цп	$Mn^{2+}$	NO
1	контроль	15	-	$30,00 \pm 2,50$	-	$20,00 \pm 1,8$	-	$16,0 \pm 1,0$
2	ХСН	37	$11,9 \pm 1,0$	$22,57 \pm 4,32$ $P_{1-2} < 0,001$	$25,0 \pm 1,0$	$23,47 \pm 5,6$ $P_{1-2} > 0,1$	$14,0 \pm 3,06$	$12,65 \pm 1,65$ $P_{1-2} < 0,01$

примечание: церулоплазмин (Цп), метгемоглобин (MetHb), оксид азота (NO), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Как следует из данных, приведенных в таблице, при ХСН в крови пациентов не наблюдается статистически достоверного увеличения содержания окисленного церулоплазмина, однако содержание  $Fe^{3+}$ -трансферрина уменьшается на 25% по сравнению с контрольными значениями ( $p < 0,001$ ). В крови исследованных пациентов нами выявлены также сигналы ЭПР ионов  $Mn^{2+}$ , метгемоглобина и сигналы, характерные для инактивированного состояния адrenoрецепторов.

Как известно, причиной появления ионов  $Mn^{2+}$  в крови является липопероксидное повреждение мембранных структур и инактивация митохондриальной супероксиддисмутазы. Следовательно, появление этих ионов в крови исследованных пациентов указывает на интенсифи-

кацию процессов свободно-радикального окисления в организме. Следствием интенсификации процессов свободно-радикального окисления является также накопление метгемоглобина, свидетельствующее об усиленном гемолизе эритроцитов, нарушении целостности их мембранных структур с последующим повреждением структуры расположенных на поверхности эритроцитарных мембран, ферментных и рецепторных белков, в том числе адrenoрецепторов, их инактивации.

Количество  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови зависит как от ферроксидазной активности церулоплазмина, обеспечивающего окисление  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  и присоединение последнего к апотрансферрину, так и от интенсивности экспрессии рецептора  $Fe^{3+}$ -трансферрина, регулирую-

шего потребности организма в апобелке. Экспрессия рецептора трансферрина HIF-1-зависимый (hypoxia-inducible transcription factor-1) процесс, в регуляции которого, помимо гипоксии, характерной для ХСН, принимают участие многочисленные факторы (NO, окислительный стресс, TNF-б, провоспалительные цитокины и т. д.). HIF-1 регулирует экспрессию генов, кодирующих белки (эритропоэтин, трансферрин), VEGF (фактор роста васкулярного эндотелия), рецептор VEGF, гемоксигеназу, эндотелин-1, iNO-синтазу и т.д. [5], активация синтеза которых способствует развитию компенсаторных антигипоксических реакций в организме.

Известно, что реактивные формы кислорода способны вызвать деградацию гетеродимера фактора HIF-1, блокируют экспрессию HIF-1-зависимых генов и способствуют нарушению развития гипоксия-компенсаторной реакции организма.

В то же время для интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме характерна компенсаторная интенсивная компартментализация железа в ферритин, что в условиях выявленной нами неизменной активности церулоплазмينا способствует подавлению HIF-1-зависимой экспрессии генов эритропоэтина и трансферрина [8] и снижению уровня Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови. Таким образом, можно заключить, что уровень Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови отражает интенсивность окислительного стресса и уровень компенсаторно-адаптационных реакций в организме.

Важно отметить, что в крови больных хронической сердечной недостаточностью значительно уменьшается содержание свободного оксида азота (на 21%, p<0,01).

NO является важнейшей сигнальной молекулой, которая, помимо регуляции васкуляторного тонуса, участвует в модуляции высвобождения вазоактивных медиаторов, способствует ингибции адгезии лейкоцитов, активации агрегации тромбоцитов, миграции и пролиферации гладкомышечных сосудистых стенок. NO участвует также в ремоделировании сосудистых стенок, подавляет экспрессию генов провоспалительных цитокинов [4]. Уменьшение содержания NO также способствует активации вазоконстрикторов (ангиотензин-II, эндотелин-1, тромбоксан-A<sub>2</sub>, и др.).

Нарушение NO зависимой релаксации, именуемое эндотелиальной дисфункцией, выполняет критическую роль в развитии таких сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз, гипертензия, острый коронарный синдром [1].

За последние годы установлено, что в патогенезе заболевания сердечно-сосудистой системы большое значение имеет уменьшение содержания NO не только за счет

его синтеза, но и в результате биологической деградации, которая в основном происходит при взаимодействии оксида азота с реактивными формами кислорода. В результате этой реакции образуется пероксинитрит, который в свою очередь включается в патогенез окислительного поражения эндотелия, способствует усугублению локального окислительного стресса в миокарде.

В высоких микромолярных концентрациях пероксинитрит проявляет высокотоксические свойства, индуцирует апоптоз [2], вызывает расстройство функции простаглицлин-синтазной системы и ингибцию супероксиддисмутазы, фрагментацию белков путем нитрирования аминокислот и липопротеинов [6], индуцирует окисление липопротеинов низкой плотности (LDLP) и характеризуется вазоконстриктивным действием.

Таким образом, на основании анализа данных литературы и результатов наших исследований, можно заключить, что при ХСН наблюдается интенсификация окислительных процессов и подавление компенсаторных реакций в организме, что проявляется в снижении уровня Fe<sup>3+</sup>-трансферрина, накоплении ионов Mn<sup>2+</sup>, метгемоглобина, инактивации адренергических структур эритроцитарных мембран. Накопление избыточного количества реактивных форм кислорода при ХСН является причиной трансформации оксида азота в пероксинитрат, с последующим снижением содержания свободного NO в крови и развитием эндотелиальной дисфункции в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson T.J., Uchata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. - v. 26. - P. 1235-1241.
2. Battinelli E., Loscalzo I. Nitric oxide induces apoptosis in megakaryocytic cell lines // *Blood.* – 2000. - v. 95. – P. 3451-3459.
3. Castell W.P. The triglycerids issue: a view from Framingham // *Am. Heart J.* – 1986. - N112. - P. 432-437.
4. Kubes P., Suzuki M., Grander D.N. et al. Nitric oxide: an endothelial modulator of leukocyte adhesion, 1991 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. - v. 88. – P. 587-590.
5. Lee P.J., Jiang B.H., Chin B.Y., Lyer N.V., Alam J. et al., Hypoxia - inducible factor I mediates transcriptional activation of the heme oxygenase I gene in response to hypoxia // *J. Biol. Chem.* - 1997. - N 272(9). – P. 5375-5381.
6. Liauder L., Soriano F.G., Szabo C. Biology of nitric oxide signaling // *Crit. Care Med.* – 2000. - v. 28. – P. 37-5.
7. Miller G.S. Risk of thrombosis and prethrombotic state // *Atherosclerosis.* - 1995. – P. 801-803.
8. Moncada S., Higgs A. The L-Arginine-nitric oxide pathway // *New England J. of Med.* – 1993. - v. 329. - P. 2002-2012.
8. Patsch J.R., Miesenbock G., Hopferwieser T. et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state // *Arterioscler. Thromb.* – 1992. - N12. – P. 1336-1345.
9. Tremoli E et al. Triglycerids and the fibrinolytic system5 in vitro regulation of the syntesis of plasminogen activator type I by triglycerid-rich lipoproteins in Heg G2cells // *Atherosclerosis.* - 1999. – P. 797-800.

## SUMMARY

### THE ROLE OF OXIDATIVE METABOLISM DISTURBANCE IN THE DEVELOPMENT OF NO-RELATED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING CHRONIC HEARTH FAILURE

Goishvili N., Kakauridze N., Sanikidze T.

*A. Natishvili Institute of Experimental Morphology,  
Academy of Sciences of Georgia; Tbilisi State Medical University*

The aim of the work was to establish the oxidative metabolism changes and NO data in Chronic Hearth Failure (HF).

52 patients were included in the investigation, among them 37 patients with CHD and chronic HF (II-IV functional class by NIHA) and 17 without it (control group).

For revealing of organism redox-status (ceruloplasmine, Fe<sup>3+</sup>-transfferine, Mn<sup>2+</sup>, methemoglobine) the blood paramagnetic centers was studied by electron paramagnetic resonance method. For revealing of blood free NO, the

diethyldithiocarbamat (SIGMA) was used.

In chronic HF the oxidative process intensification and organism compensate reaction reduction with low Fe<sup>3+</sup>-transferine levels, increased Mn<sup>2+</sup>, methaemoglobin and inactivation of erythrocytes membranes adrenergic receptors were reveled. In chronic HF the accumulation of reactive oxygen levels provoke NO transformation in peroxynitrote with following decreases of blood free NO and develop the endothelial dysfunction.

**Key words:** hearth failure, oxidative metabolism, NO.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА В РАЗВИТИИ NO-ЗАВИСИМОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Гоишвили Н.З., Какауридзе Н.Г., Саникидзе Т.В.

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии;  
Тбилисский государственный медицинский университет*

Целью данного исследования является установление изменений окислительного метаболизма и содержания оксида азота в крови при хронической сердечной недостаточности.

В исследование включены 52 больных. Из них 15 пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) - I группа, и 37 больных - II группа - с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функциональных классов (ФК) по классификации NYHA.

У больных с ХСН, наряду с общепринятыми клиническими исследованиями, для оценки редокс-статуса (окисленный церулоплазмин, содержание Fe<sup>3+</sup>-трансферрина, ионов Mn<sup>2+</sup>, метгемоглобина) организма изучали парамагнитные центры крови методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Для определения содер-

жания свободного оксида азота в крови применяли спин-метку диэтилдитиокарбамат натрия (SIGMA).

Результаты наших исследований показывают, что при ХСН наблюдается интенсификация окислительных процессов и подавление компенсаторных реакций в организме, что проявляется в снижении уровня Fe<sup>3+</sup>-трансферрина, накоплении ионов Mn<sup>2+</sup>, метгемоглобина, инактивации адренергических структур эритроцитарных мембран. Накопление избыточного количества реактивных форм кислорода при ХСН является причиной трансформации оксида азота в пероксинитрат, с последующим снижением содержания свободного NO в крови и развитием эндотелиальной дисфункции в организме.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.А. Кацитадзе*



## МЕХАНОСЕНСОРНАЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА

Кутателадзе М.И., Асатиани А.В.

(А.В. Асатиани - член. корр. АН Грузии, профессор)

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии

Пищевая деятельность у высших позвоночных животных и человека имеет строго очерченное соматовегетативное выражение и определенный структурный состав. Она связана со сложной интегративной работой нервной системы [3,11], направляющей деятельность организма на поиск, выбор, захват и прием пищи, организующей ее переработку в пищеварительной системе, всасывание питательных веществ во внутреннюю среду организма, а в дальнейшем - в ткани для энергетической и пластической утилизации.

Однако, анализ современного состояния физиологии голода и насыщения показывает, что основные механизмы этой важнейшей приспособительной деятельности организма изучены далеко недостаточно. Взять, например, физиологию насыщения. В научной литературе [5,8] нет определенного ответа на центральный вопрос этой проблемы: как оценивается количество потребляемой пищи и каковы причины прекращения ее приема? Положение усугубляется тем, что прекращение приема пищи наступает гораздо раньше, чем начинается утилизация вновь поступивших питательных веществ. В этом свете представляется обоснованной идея сенсорного (первичного) и вторичного (обменного, истинного) насыщения [3]. Однако, в какой мере первичное насыщение является исключительно сенсорным? Нам удалось установить [4,5], что в процессе потребления пищи важные функциональные связи между метаболизмом и деятельностью пищевого центра возникают уже в начале приема пищи.

Какова же в этом плане физиологическая роль желудка? Несмотря на то, что вопрос о тормозящем влиянии механического растяжения стенок желудка на прием пищи сомнений не вызывает [1,8], в ранее проведенном нами исследовании [6,10] был изучен важный вопрос физиологической адекватности только фактора различной степени растягивания стенок желудка, для формирования и поддержания насыщения. Было установлено, что сигнал из желудка, обусловленный только различной степенью искусственного механического растягивания стенок желудка, является постоянным фактором механизма не только формирования, но и поддержания насыщения (отказа от приема пищи) в течение длительного времени. В этой связи возникает вопрос: изменяется ли физиологический вклад желудка в механизм естественного насыщения? Как сохраняется насыщение (отказ от

приема пищи) при физиологическом опорожнении желудка - эвакуации содержимого желудка в 12-перстную кишку?

Целью исследования явилась физиологическая характеристика механической гомеостатической функции желудка.

**Материал и методы.** Опыты проводились на 10 половозрелых собаках-самцах и пяти 3-5 месячных щенках. Все имели хроническую фистулу фундальной части желудка по методу Басова. Взрослым животным дополнительно были наложены фистулы проксимального и дистального отделов 12-перстной кишки.

Все животные находились на одноразовом пищевом рационе, заключающемся в однократном приеме пищи, приготовленной из стандартного сухого пищевого концентрата - "суп вермишелевый с мясом (190 г)", разведенный 0,5 л. воды с добавлением 300 г. черного хлеба на каждую порцию. Во всех опытах, в условиях свободного доступа эта жидкая, одинакового состава, концентрации и температуры пища предоставлялась животным в неограниченном количестве до отказа. Первоначально устанавливался фон - объем поедаемой пищи, приводящий к отказу, т.е. первичному насыщению, время, затраченное на это и до возобновления еды, а также начала эвакуации желудочного содержимого в 12-перстную кишку (посредством проксимальной кишечной канюли) и его количество, прошедшее через всю кишку за определенный промежуток времени (посредством дистальной кишечной канюли).

Для выявления роли фактора растягивания стенок желудка в формировании естественного насыщения и его поддержания использовался экспериментальный прием: частичное опорожнение желудка через фистулу, выведением различного объема желудочного содержимого в различные отрезки времени после отказа от приема пищи; при этом пищевую реакцию оценивали, как положительную, если собака пыталась принять пищу, и как отрицательную при отказе, а также по количеству съеденной пищи.

До начала опытов с пищевым насыщением обычно регистрировалась двигательная активность пустого желудка баллонографическим методом.

Количественные данные обрабатывались статистически, используя t-тест Стьюдента. Разность принималась достоверной при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для каждого животного вначале устанавливалось количество (объем в мл) поедаемой пищи, приводящей к отказу, т.е. к насыщению и время, затраченное на это. Время для всех собак оказалось практически одинаковым и варьировало в пределах 4-5 минут. В условиях свободного доступа, повторное поедание пищи обычно начиналось не ранее 120 минут. Следует отметить, что нами не была отмечена разница в количестве съедаемой животными пищи, достаточного для прекращения акта еды в зависимости от того, как осуществлялось кормление собак - на фоне относительного покоя или при периодической моторной деятельности ("голодных" сокращений) желудка. Не затрагивая проблемы физиологического значения периодической деятельности пищеварительного аппарата [7], приходим к заключению, что так называемые "голодные" сокращения пустого желудка натошак не оказывают существенного влияния на степень готовности голодной собаки для принятия, обработки пищи и быстроты наступления насыщения.

Далее было подтверждено, что мнимая в течение длительного времени (больше 1 часа) еда с выходом пищи из фистулы желудка к прекращению потребления пищи не приводит, а для прекращения приема пищи ведущим фактором является раздражение механорецепторов при растягивании пищей стенок желудка. Дополнительный прием пищи, как правило, связан с изменением функционального состояния пищевого центра, вызванным афферентацией, возникшей в связи с новыми условиями кормления или свойствами пищевого раздражителя.

Какова же роль желудка в поддержании насыщения, т.е. отказа от приема пищи в течение длительного промежутка времени? Нами был применен новый экспериментальный прием, который, по нашему мнению, открыл возможность для изучения данного вопроса. Он заключался в том, что после отказа от приема пищи производилось частичное опорожнение желудка через фистулу и это сразу приводило к возобновлению акта еды. Этот эффект настолько постоянен и выражен, что нами он обычно успешно демонстрировался на лекциях по курсу физиологии пищеварения для студентов медиков.

Причиной вышеотмеченной поведенческой реакции, очевидно, является изменение поступающей в пищевой центр interoцептивной сигнализации, вызванной искусственным изменением объема пищи в желудке. На то, что это явление, преимущественно, обусловлено раздражением механорецепторов желудка, указывают мо-

дельные опыты с воспроизведением пищевых поведенческих реакций путем изменения растяжения стенок желудка резиновым баллоном, заполненным различным объемом теплой воды.

Подробное исследование эффекта пищевого поведения при частичном опорожнении желудка показало, что этот феномен может быть вызван на протяжении всего периода отказа от пищи, причем это может происходить при выведении даже 15% изначально поглощенного объема пищи.

Вместе с тем оказалось, что если восполнение пищи, происходящее в течение первых 30 минут после акта ее приема, практически было равно объему выведенного из желудка содержимого, то в более поздний период (45-60 минут) такого соответствия не наблюдалось, обычно объем восполняемой пищи был больше объема выведенного. Мы считаем возможным это объяснить двумя факторами: один, "периферический" – благодаря рецепторам растяжения мышечный тонус заполненного желудка изменяется таким образом, что его объем увеличивается без какого-либо повышения давления (адаптивное расслабление) [12] и второй, "цефалический" – понижение возбудимости пищевого центра уже задействованными механизмами вторичного, обменного, пострезорбтивного насыщения.

Так или иначе, результаты наших исследований указывают, что желудок наделен механосенсорной функцией гомеостатирования. Нам удалось также установить, что рассматриваемая функция претерпевает возрастные изменения. Оказалось, что у щенков трудно определить критический объем съедаемой пищи, достаточной для отказа, так как у них объем принятой пищи сугубо индивидуален и характеризуется большим непостоянством. Несмотря на это, нам удалось установить, что у щенков при насыщении (прекращении акта еды), возобновление приема пищи обычно наступает только после почти полного опорожнения желудка и этот объем с возрастом животного постепенно уменьшается и количественно стабилизируется.

Для понимания отмеченного возрастного своеобразия следует учесть [9], что у щенков наблюдаемый более высокий порог по отношению к сигналам сытости от рецепторов желудка, делает эти сигналы менее значимыми, чем у животных старшего возраста. Кроме того, несовершенство пищевой деятельности щенков усугубляется незрелостью, как гипоталамического "центра голода", так и еще более поздним созреванием "центра сытости".

В процессе исследования, когда было установлено, что искусственное (опытное) частичное опорожнение желудка закономерно быстро приводит к возобновлению

приема пищи и восполнению желудочного содержимого в течение длительного времени после отказа от пищи, т.е. практически в течение всего периода насыщения, стало необходимо ответить на вопрос: почему это не происходит при естественном (физиологическом) опорожнении желудка, т.е. эвакуации желудочного содержимого в кишечник?

На полифистульных собаках было установлено, что применяемая нами в опытах стандартная жидкая пища уже через 2-3 мин. после начала еды, т.е. до того, как животные отказывались от пищи, начинала поступать в 12-перстную кишку. При “мнимом кормлении” с выходом химуса посредством проксимальной канюли 12-перстной кишки животные также прекращают есть, однако, не надолго, через, в среднем, 20 минут обычно возобновляют прием пищи, причем в период до повторного пищевого возбуждения их статус “насыщения” представляется несколько неполноценным: собаки, хотя и стоят в станке спокойно, в основном бодрствуют и периодически даже облизывают перед ними расположенную в миске пищу. Вместе с тем, при повторном пищевом возбуждении, количество вновь съеденной пищи никогда не было меньше объема, выведенного наружу посредством проксимальной кишечной канюли химуса (т.е. объема “опорожнения” желудка естественным физиологическим путем) и иногда по количеству даже незначительно превышало его. “Типичный” статус насыщения наблюдался при мнимом кормлении с выведением химуса посредством дистальной канюли 12-перстной кишки: собаки прекращали есть в течение обычного времени и после принятия обычного объема пищи стояли в станке спокойно, часто в дремотном состоянии, однако спустя, в среднем, 30 минут, просыпались и начинали повторно поедать пищу; причем количество, как прошедшего через 12-перстную кишку химуса, так и вновь принятой пищи до отказа, всегда было меньше фоновой величины и объема химуса, вновь выделенного из дистальной канюли кишечника.

Таким образом, результаты опытов с “мнимым кормлением” посредством хронических фистул 12-перстной кишки, а также специального обширного исследования, проведенного в нашей лаборатории Д.Ш. Мжаванадзе [2], указывают, что 12-перстная кишка участвует в поддержании насыщения лишь при комплексном раздражении интероцепторов желудочно-кишечного тракта в естественной последовательности пищеварительного процесса и соучаствует с механосенсорными процессами в желудке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ბაკურაძე ა., აბესაძე ა., სიხარულიძე ა. კუჭის მექანორეცეპტორების ფიზიოლოგიური მნიშვნელობის შესახებ. - თბ.: გამომც. “მეცნიერება”. -1962. - გვ. 140.

2. მეჯვანაძე დ. პირველადი მადრობის ნაწლავური მექანიზმები: ავტორეფ. დის. მედ. მეც. კანდ. - თბ.: 2005. - 160 გვ.
3. Анохин П.К., Судаков К.В. Нейрофизиологическая теория голода, аппетита и насыщения // Успехи. физиол. науки. - 1971. - N2. - С.1-3.
4. Асатиани А.В. Нейро-гуморальные NA механизмы пищевой деятельности: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - Тб.:1972. - 50 с.
5. Асатиани А.В., Бакурадзе А.Н. Нейро-гуморальные механизмы пищевой деятельности. - Изд. “Мецниереба”.-Тб.:1974.
6. Асатиани А.В., Кутателадзе М.И., Мжаванадзе Д.Ш. О роли желудка в регуляции приема пищи. - Материалы VI республиканской конференции вузов Грузии. - Тб.: 1986. - С. 54-55.
7. Богач П.Г., Мордовцев А.И. Периодическая деятельность пищеварительного аппарата // В кн.: Физиология пищеварения. - Изд. “Наука”. - гл. 9. - С. 594-620.
8. Кассиль В.Г. Рецепция желудочно-кишечного тракта и пищевое поведение. // В сб.: Проблемы interoцепции, регуляция физиологической функции и поведения. - Изд. “Наука”. - С. 91-99.
9. Кассиль В.Г. Мотивация как фактор формирования поведения в онтогенезе // В кн.: Физиология поведения. - Изд. “Наука” - гл. 4. - С. 130-169.
10. Кутателадзе М.И. О влиянии растяжения стенок желудка на формирование первичного насыщения. - Мат. V научной конф. ГИДУВ. - Тб.: 1982. - С. 124-125.
11. Павлов И.П. О пищевом центре. - Полное собр.соч. - М.-Л.: 1951. - том 1-3. - С. 147-152.
12. Шмидт Р.И. Жажда и голод: общие ощущения. // В кн.: Физиология человека., под. ред. Шмидта Р.И., Тевса Г.М. - Изд. “Мир”. - т. 1. - гл. 14. - С. 312-321.

## SUMMARY

### MECHANOSENSORIC HOMEOSTATIC FUNCTION OF THE STOMACH

**Kutateladze M., Asatiani A.**

*Department of Physiology, Tbilisi State Medical University, Georgia*

Using original experimental method (partial, different extent emptying of stomach from contents in various parts of time after satiety condition – denying the food intake) the mechanosensoric, homeostatic function of the stomach was revealed while performing the chronic experiments on adult male dogs, while on puppies the ageing peculiarities of its formation was shown.

On polyfistuled (stomach, proximal and distal parts of duodenum) adult dogs, it was demonstrated that duodenum participates in maintenance and formation of satiety only while complex irritation by chime of the interoceptors of gastrointestinal tract in natural succession of digestion takes place together with the sensoric processes in stomach.

**Key words:** satiety, gastric mechanoreceptors, homeostasis.

## РЕЗЮМЕ

### МЕХАНОСЕНСОРНАЯ ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕЛУДКА

Кутателадзе М.И., Асатиани А.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии*

В условиях хронического эксперимента на взрослых собаках-самцах с фистулой фундальной части желудка оригинальным экспериментальным приемом (частичное, различной степени опорожнение желудка от

содержимого в разные отрезки времени после насыщения – отказа животного от приема пищи) выявлена механосенсорная гомеостатическая функция желудка. На щенках показана возрастная особенность ее становления.

На полифистульных (желудок, проксимальная и дистальная части 12 – перстной кишки) взрослых собаках показано, что 12- перстная кишка участвует в формировании и поддержании насыщения лишь при комплексном раздражении химусом интероцепторов желудочно-кишечного тракта в естественной последовательности пищеварительного процесса и соучаствует с сенсорными процессами в желудке.

*Научная публикация*

### АНТИНЕКРОТИЧЕСКИЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ МЕКСИДОЛА И ТРЕНТАЛА ПРИ ИШЕМИИ КОЖНОГО ЛОСКУТА

Горелашвили А.С., Антелава Н.А.<sup>1</sup>

*Республиканский НИЦ медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий,  
<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет*

Изыскание возможных путей медикаментозного воздействия на обменные процессы в коже в целях повышения ее устойчивости к кислородной недостаточности остается актуальной проблемой дерматологии. В сложной цепи адаптационных процессов органов и тканей к условиям гипоксии и ишемии развитие метаболических нарушений, метаболического ацидоза, структурно-функциональной перестройки клеток, ведущей к некротическим изменениям, имеет особое значение [7]. Значительный интерес в этом плане представляет исследование антинекротического эффекта антигипоксанта прямого действия мексидола (2-этил-3-метил-6-гидрокси-пиридина сукцинат), а также спазмолитического средства, повышающего эластические свойства крови, трентала (пентоксифиллина). Мексидол оказывает положительное действие при ишемии различного генеза [1-3]. Показано, что мексидол при остром инфаркте миокарда у человека уменьшает область инфаркта более чем на 33% и значительно уменьшает глубину некротических изме-

нений, а при окклюзии коронарной артерии уменьшает зону неминимизируемой некротизации на 67% [2]. Пентоксифиллин относится к активным метаболитам, уменьшающим вязкость крови и улучшающим подвижность эритроцитов [5,9,10]. В результате пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям. 30-и дневный курс пентоксифиллина в дозе 20 мг/кг массы животного повышал выживаемость кожного лоскута под воздействием никотина на 80% [4]. Предполагается, что механизм действия пентоксифиллина включает уменьшение синтеза тромбосана  $A_2$  и, как следствие, агрегацию тромбоцитов, уменьшает содержание фибриногена и агрегацию эритроцитов и локальную гипервязкость путем увеличения содержания АТФ [5,6].

Учитывая актуальность разработок терапии трансплантации тканей и повышение их выживаемости в условиях ишемии, целью исследования явилось изучение механизма повышения выживаемости кожного лоскута в

условиях редуцированного кровообращения под воздействием данных фармакологических средств.

**Материал и методы.** Антинекротическая активность мексидола и трентала исследована на 32 крысах-самцах со средней массой тела 170-220 г. Все животные, вошедшие в исследование, содержались в виварии на стандартном рационе и в стандартных условиях в соответствии с Хельсинским постановлением по обращению человека с лабораторными экспериментальными животными. Перед экспериментом, после семи дней акклиматизации в случайном порядке крысы были рандомизированы на 4 группы: I – интактная (контроль 1), II контроль 2 (ишемия кожи), III, IV – опытные (ишемия кожи + лечение), по 8 крыс в каждой. Методы воспроизведения ишемии кожного лоскута (КЛ), а также получения гомогенатов кожи и митохондрий, оценки их жизнеспособности описаны в работе [1]. Опытная группа – гомогенат кожного лоскута после введения мексидола в дозе 25 мг/кг массы животного один раз в сутки, растворенного в 1 мл воды для инъекций (III группа) или 20 мг/кг массы животного трентала (IV группа). Образцы кожного лоскута после удаления подкожной жировой клетчатки гомогенизировали при 140 000 об/мин, экстрагирующий раствор содержал 0,45 NaCl,

50 mM трис-буфер, pH 7,4 [1]. Содержание убихинона, адениловых и пиримидиновых нуклеотидов, креатинфосфата (КФ), ферментативную активность сукцинат-убихинон-редуктазной системы определяли, как описано в работе В.П. Галенко-Ярошевского и соавт. [1]. Содержание гистамина и серотонина определяли флуориметрическим методом, аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлТ и АсТ) - с использованием наборов “Био-Ла-Тест” “Lachema” (Чехия), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) - тест-системы “Диахим” Эластические свойства эритроцитов оценивали, как описано Т.С. Hung [8]. Статистическую обработку результатов для малых выборок зависимых и независимых групп проводили в соответствии с параметрическим критерием t Стьюдента по программе STAT Soft, различия средних принимали как существенные при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Под воздействием мексидола и трентала, введенных за 15 минут до отсечения КЛ и затем однократно в течение 3 дней, судя по демаркационной линии, некротизируемая область КЛ уменьшается на 22 и 15% соответственно. Доля погибших кератиноцитов на фоне введения мексидола и трентала уменьшается на 33 и 30% (таблица 1).

Таблица 1. Действие лекарственных средств на выживаемость кератиноцитов в ишемизированном кожном лоскуте

Препарат	Число кожных лоскутов (средняя площадь, см <sup>2</sup> )	Содержание кератиноцитов, 10 <sup>5</sup>		Отношение содержания погибших к общему числу кератиноцитов, %
		живых	погибших	
контроль 1	6 (3,82±0,14)	6,2±0,4	0,8±0,2	11,4±1,2
контроль 2	6 (3,85±0,12)	4,2±0,2 <sup>***</sup>	2,7±0,3 <sup>***</sup>	38±3 <sup>*</sup>
мексидол	8 (3,89±0,09)	5,0±0,2 <sup>**</sup>	2,1±0,1 <sup>***#</sup>	30±2 <sup>***#</sup>
трентал	8 (3,91±0,08)	4,6±0,2 <sup>**</sup>	2,3±0,1 <sup>***</sup>	33±2 <sup>***</sup>

примечание: сравнение различий средних - \* сравнение с контролем 1, # - с контролем 2 (ишемия кожи); достоверность различий: один знак -  $p < 0,001$ , два -  $< 0,01$ , три -  $< 0,05$

Таким образом, мексидол и трентал обладают выраженной антинекротической активностью и резко повышают устойчивость кожи к ишемическому и гипоксическому воздействию. В гомогенатах из ишемизированного и неишемизированного отделов КЛ наблюдается резкое повышение уровня маркеров воспаления гистамина и серотонина (6,7±0,9 и 4,8±0,5 мкг/г и 4,9±0,6 и 4,3±0,4 мкг/г соответственно). Под воздействием мексидола и трентала содержание биогенных аминов снижается до 5,1±0,5 и 3,8±0,6 мкг/г и 3,3±0,4 и 4,0±0,5 мкг/г, соответственно. Общее антигипоксическое действие мексидола проявляется и в снижении на 3-и сутки содержания в плазме крови активности ЛДГ на 30% и активности аминотрансфераз, повышение содержания которых в сыворотке крови указывает на повреждающее действие эндотоксинов, на печень и сердце. Действие трентала на эти показатели менее выражено (таблица 2).

На 3-и сутки после воспроизведения ишемии КЛ содержание цитохрома С в дыхательной цепи митохондрий под влиянием мексидола и трентала не изменяется. При терапии мексидолом содержание НАД в КЛ повышается на 38, а трентала - на 23%, при неизменном содержании НАДЧН под воздействием трентала и его повышении на 37% при лечении мексидолом. В результате отношение НАД/НАДЧН, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения под влиянием обоих препаратов существенно не меняется (таблица 2). Содержание АТФ повышается всего на 29,5 и 19%, а содержание АМФ повышается на 17 и 33% под влиянием мексидола и трентала, соответственно. Кроме того, происходит сдвиг соотношения АТФ/АДФ и АДФ/АМФ в сторону высокоэнергетических фосфатов. Пул креатинфосфата (содержание креатинфосфата при ишемии КЛ уменьшается на 55%) повышается под влиянием мексидола в 1,3, а трентала в 1,2 раза.

Таблица 2. Действие мексидола и трентала на показатели системы энергетического обеспечения при ишемии кожного лоскута

Показатель/группа	Контроль 1 интактная	ишемия		
		контроль 2	+ трентал	+ мексидол
АЛТ, ммоль/л	2,0±0,1	3,8±0,2 <sup>***</sup>	3,5±0,2 <sup>***</sup>	2,9±0,1 <sup>*#x</sup>
АСТ, ммоль/л	1,25±0,05	1,9±0,2 <sup>**</sup>	1,7±0,2 <sup>**</sup>	1,3±0,1 <sup>#x</sup>
Коэффициент деформabilityности эритроцитов, усл.ед.	4,25±0,05	10,9±1,2 <sup>**</sup>	6,0±0,2 <sup>*#</sup>	8,9±0,1 <sup>*#x</sup>
цитохром С, мкмоль/мг	1,2±0,2	0,6±0,2 <sup>**</sup>	0,6±0,2 <sup>**</sup>	0,72±0,13 <sup>**</sup>
АТФ, мкмоль/г вл. ткани	3,6±0,2	2,2±0,2 <sup>**</sup>	2,4±0,2 <sup>**</sup>	2,85±0,15 <sup>*#x</sup>
АДФ, мкмоль/г вл. ткани	1,4±0,2	1,5±0,3 <sup>*</sup>	1,1±0,3 <sup>*</sup>	1,9±0,3 <sup>#</sup>
АМФ, мкмоль/г вл. ткани	0,7±0,1	0,6±0,1	0,8±0,1	0,7±0,1
КФ, мкмоль/г вл. ткани	4,4±0,2	2,4±0,1 <sup>**</sup>	2,9±0,1 <sup>*</sup>	3,2±0,1 <sup>*#x</sup>
НАД, мкмоль/г вл. ткани	2,8±0,1	1,3±0,1 <sup>***</sup>	1,6±0,1 <sup>***#</sup>	1,8±0,2 <sup>*#xx</sup>
НАД·Н, мкмоль/г вл. ткани	2,7±0,1	1,9±0,2 <sup>*</sup>	2,2±0,2 <sup>*</sup>	2,6±0,1 <sup>#x</sup>
НАД/НАД·Н	1,1±0,25	0,67±0,04 <sup>*</sup>	0,73±0,04 <sup>*#</sup>	0,69±0,04 <sup>*#</sup>
Коэнзим Q <sub>10</sub> , мкмг/г вл.ткани	1610±87	795±23 <sup>***</sup>	813±20 <sup>***</sup>	1325±67 <sup>*###xxx</sup>
СДГ, мкг формазана/мг белка	5,5±0,2	4,0±0,1 <sup>**</sup>	4,2±0,1 <sup>**</sup>	5,2±0,1 <sup>*#x</sup>
Сукцинат-убихинон-редуктаза, мкмоль/ мг белка	1,15±0,09	0,60±0,06 <sup>*</sup>	0,73±0,06 <sup>*</sup>	0,9±0,1
Сукцинат-убихинон-редуктаза +убихинон	1,29±0,07	0,72±0,06 <sup>*</sup>	0,79±0,05 <sup>*</sup>	1,22±0,08 <sup>*#</sup>
ЛДГ, ммоль НАД, мг белка мин	0,18±0,02	0,56±0,13 <sup>*</sup>	0,44±0,08 <sup>*</sup>	0,39±0,08 <sup>#</sup>

примечание: сравнение различий средних: \* - с контролем 1, # - с контролем 2, x - с тренталом; достоверность различий: один знак - p<0,001, два - <0,01, три - <0,05

Интересно отметить, что на фоне введения мексидола существенно возрастает, хотя и не достигает нормального уровня, содержание коэнзима Q<sub>10</sub>, резко сниженное (в 2,1 раза) при ишемии КЛ. Снижение содержания убихинона лежит в основе падения активности сукцинат-убихинон-редуктазной системы в митохондриях при ишемии КЛ на 48% без добавления экзогенного коэнзима Q<sub>10</sub>, а при насыщении убихиноном - на 44%. Под воздействием мексидола активность сукцинат-убихинон-редуктазной системы повышается на 50%, а при введении экзогенного коэнзима Q<sub>10</sub> на 70%. Можно предположить, что сукцинат-убихинон-редуктазная система является мишенью действия мексидола, а повышение ее активности ключевым патогенетическим компенсаторным механизмом восстановления синтеза АТФ под воздействием мексидола. При этом, в отличие от эффекта мексидола, действие трентала реализуется, в основном, путем повышения эластических свойств эритроцитов (деформabilityность эритроцитов на 3-и сутки повышается на 40% относительно контрольного уровня). Таким образом, ключевым звеном действия пентоксифиллина является повышение интенсивности формирования капиллярного русла, васкуляризации, созревания грануляционной ткани в местах повреждения кожи, а мексидола через устранение дефектов в системе окислительного фосфорилирования митохондрий, положительного эффекта на выраженность биоэнергетической гипоксии. Это позволяет рекомендовать сочетанное применение препаратов при ишемии кожи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галенко-Ярошевский В.П., Багметова Е.Н., Фильчукова И.А. и др. Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола при ишемии кожи // Бюлл. exper. биол. – 2005. - N1. – С. 170-174.
2. Галенко-Ярошевский В.П., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки по фармакологии средств метаболической терапии. - М.: Медицина. – 2001. – С. 239.
3. Погорелый В.Е., Арлыт М.Д., и др. Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии // Экспер. клин. фармакол. – 1999. - N5. – С. 15-17.
4. Aker J.S., Mankoll J., Lweis B., Cohen L. The effect of pentoxifylline on random-pattern skin-flap necrosis induced by nicotine treatment in the rat // Plastic Reconstructive surgery. – 1997. – vol. 100. – P. 66-71.
5. Erni D., Sakai H., Tsai A.G., Banic A., Sigurdsson G.H., Intaglietta M. Haemodynamics and oxygen tension in the microcirculation of ischaemic skin flaps after neural blockade and haemodilution // Br. J. Plast. Surg. - 1999. - N 52(7). – P. 565-572.
6. Jull A.B., Waters J., Arroll B. Review: pentoxifylline with standard compression treatment improves healing of venous leg ulcers // Evidenced Based Nursing. – 2002. – N 5. – P. 110-118.
7. Fuchs J., Groth N., Herrling T. Cutaneous tolerance to nitroxide free radicals in human skin // Free Radic Biol. Med. - 1998. – N 24(4). – P. 643-648.
8. Hung T-C., Pham Si., Steed D.L., Webster M.W. Alterations in erythrocyte rheology in patients with severe peripheral vascular disease // Angiology. – 1990. – vol. 42. – P.210-217.
9. Lowitt M.H. Pentoxifylline attenuated UVB-induced cutaneous

erytema // Dermatology. – 2001. – vol. 202. – P.44-45.  
10. Vale M.L., Benevides V.M., Sachs D., et al. Antihyperalgesic effect of pentoxifylline on experimental inflammatory pain // British. J. Pharmacol. – 2004. – vol. 143. – P. 833-844.

## SUMMARY

### ANTINECROTIC AND ANTISCHEMIC EFFECT OF MEXIDOL AND TRENTAL IN ISCHEMIA OF THE SKIN GRAFT

Gorelasvili A., Antelava N.\*

*Acad. N.V. Karsanov Republican Centre of Medical Biophysics and Introduction of New Biomedical Technologies; \*Tbilisi State Medical University*

Antinecrotic activity of 2-ethyl-6-methyl-3 oxipyridin succinate (mexidol) and pentoxifylline (trental) was investigated on 32 mail rats with average body-weight of 170-220 g. Under the influence of mexidol and trental, which were injected 15 min before the insection of skin graft and then once per day during 3 days, necrotized area of skin graft is reduced by 22 and 15%, the amount of lost keranocytes – by 33 and 30%. In skin graft homogenates under the influence of mexidol rises the reduced under ischemia succinate dehydrogenase activity, while under trental influence it does not change. Under the influence of mexidol and trental on third day content of ATP rises by 29,5 and 19,5 %, ADP increases and decreases by 27%, creatinphosphate - by 33 and 21% correspondingly. Trentale improves elasticity of erythrocytes. It is suggested, that positive effect of mexidol on skin graft is conditioned by its ability to activate succinate-dependent detour in oxygen phosphorylation chain of mitochondries and to raise content of ubiquinone, whereas the effect of trental relates with intensification of microcirculation, delivery of oxygen on periphery. That allows recommending combined use of preparations in ischemia of skin.

**Key words:** 2-ethyl-6-methyl-3 oxipyridin succinate, pentoxifylline, ischemia of skin graft.

## РЕЗЮМЕ

### АНТИНЕКРОТИЧЕСКИЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ МЕКСИДОЛА И ТРЕНТАЛА ПРИ ИШЕМИИ КОЖНОГО ЛОСКУТА

Горелашвили А.С., Антелави Н.А.\*

*Республиканский НИЦ медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий, \*Тбилисский государственный медицинский университет*

Антинекротическая активность 2-этил-6-метил-3-окси-пиридина сукцината (мексидола) и пентоксициллина (трентала) исследована на 32 крысах-самцах со средней массой тела 170-220 г. Под воздействием мексидола и трентала, введенных за 15 мин до отсечения кожного лоскута и затем однократно в продолжение 3-х дней, некротизируемая область кожного лоскута уменьшается на 22 и 15%, количество погибших кератиноцитов - на 33 и 30%, соответственно. В гомогенатах кожного лоскута, под влиянием мексидола, сниженная при ишемии кожи активность сукцинатдегидрогеназы повышается, тогда, как под воздействием трентала не изменяется. Под влиянием мексидола и трентала на 3-и сутки содержание АТФ повышается на 29,5 и 19,5 %, АДФ повышается и снижается на 27%, креатинфосфат – на 33 и 21% соответственно. Под влиянием трентала (по сравнению с мексидолом) наблюдается значительное улучшение эластических свойств эритроцитов. Высказывается предположение, что положительное антинекротическое действие мексидола при ишемии кожного лоскута обуславлено его способностью активировать обходной сукцинат-зависимый путь в цепи окислительного фосфорилирования митохондрий и повышать содержание убихинона, тогда как действие трентала связано, в основном, с усилением микроциркуляции, доставки кислорода на периферию. Это позволяет рекомендовать сочетанное применение препаратов при ишемии кожи.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.М.Гонгадзе*

## ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P-53 ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНОЙ ФОРМОЙ ПСОРИАЗА ПОСЛЕ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА КУРОРТЕ “НУНИСИ”

Рухадзе<sup>1</sup> Л.Ш., Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Небольсина Л.М., Гуджабидзе Р.Г.

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии; Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра кожных и венерических заболеваний*

Псориаз - воспалительное заболевание кожи, которое характеризуется гиперплазией эпидермиса и ускоренным его обновлением.

Блокада процессов апоптоза кератиноцитов является одним из важнейших факторов патогенеза псориаза [1-3,5]. При поражении кожи происходит значительная экспрессия “bcl” и “bax”, в отличие от нормального эпидермиса с высокой степенью экспрессии “bcl-2”. Дискоординация указанных белков является одной из причин появления апоптоз-резистентных кератиноцитов при псориазе [4]. Немаловажное значение приобретают клетки Т-популяции лимфоцитов, в том числе Th2 лимфоциты, как кожные, так и циркулирующие. Последние экспрессируют FAS лиганды и индуцируют апоптоз [7,10], при этом вырабатывается аутоиммунный ответ против Th2 клеток. Эти данные вскрывают новые механизмы и подходы в патогенезе псориаза. Более глубокое исследование лимфоцитов, а именно экспрессии преапоптозного белка P-53 и одновременно ультраструктуры лимфоцитов периферической крови на фоне бальнеотерапии у больных псориазом не проводилось, хотя подобные данные позволят дерматологам использовать их в разработке более прицельной рациональной терапии.

Цель - исследование лимфоцитов периферической крови у больных псориазом с учетом их ультраструктуры и экспрессии преапоптозного белка P-53 до и после курса бальнеотерапии.

**Материал и методы.** Электронномикроскопическое и иммуногистохимическое исследование проведено на образцах крови от 10 пациентов с вульгарной формой псориаза, из них 4 - диссеминированной, 6 - очаговой формой. Возраст пациентов - 22-46 лет; 7 - женщин, 3 - мужчин. У 3 пациентов выявлена генетическая предрасположенность. Длительность заболевания от 2-х до 24-х лет, ремиссии - 6-12 месяцев. Длительность сеансов бальнеотерапии ваннами “Нуниси” 15-20 дней, курс включал - 15-18 процедур, t<sup>0</sup> воды - 36-37<sup>0</sup>. В лечебную схему также входили т.н. адаптогены - сплат и селентин.

После одного курса лечения у большинства больных происходила стабилизация процесса, а именно, уменьшение зуда, снижение площади псориатического поражения кожи. Под нашим наблюдением находились 65 пациентов с псориазом, из них 25 - получали базисную терапию антигистаминными, кератолитическими и стероидными препаратами, остальные 40 - бальнеотерапию “Нуниси”; 25 практически здоровых лиц составили контрольную группу, в том числе 5 - доноры образцов крови для группы сравнения.

Для целей иммуногистохимии и электронной микроскопии получали лейкоцитарную пленку, измельчали и фиксировали: 1) в 2,5% растворе глутаральдегида (рН 7,34) с дофиксацией в 1% OsO<sub>4</sub> и заключением в смесь эпона. Ультратонкие срезы после двойного контрастирования изучали в электронном микроскопе Tesla BS 500, 2) в 10% растворе формалина с последующей дегидратацией с модифицированными этапами просветления и заключением материала в парафиновые блоки.

Имуногистохимическое выявление P-53 проводили стрептавидин-биотиновым методом с использованием моноклональных антител фирмы “Novo Castra” (Великобритания) на парафиновых средах толщиной 5-7 мкм; система визуализации “DAB”, процедуру окрашивания срезов контрольной и основной групп проводили одновременно.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов с вульгарной формой псориаза, получавших базисную терапию до назначения ванн “Нуниси”, в периферической крови отмечены различные морфофункциональные варианты лимфоцитов, в том числе большие гранулярные клетки, характеризующиеся мелкозернистой электронноплотной цитоплазмой, насыщенной митохондриями с плотноупакованным матриксом, и экструзиями плазмолеммы (рис.1).

Среди БГЛ встречались лимфоциты, формирующие клеточные кооперации с кровяными пластинками и путем цитоплазматических мостиков, обладающие



всеми признаками некроза ядра и цитоплазмы (рис. 2): крупная околядерная компрессирующая вакуоль, очаговый лизис цитоплазмы с патологическим клазматозом плазмолеммы. Нередко встречались лимфоциты с причудливой формой ядра, конденсацией хроматина и включениями типа цероида в цитоплазме (рис. 3), которые считаются признаками апоптоза или преапоптоза [7-9]. Shagov и соавт. [7], Vander Fist и соавт. [8] считают, что подобно измененные лимфоциты являются активными клетками, экспрессирующими сигнал интерферонов  $\alpha/\beta$ , которые способствуют преобразованию кератиноцитов в "псориазный" фенотип.

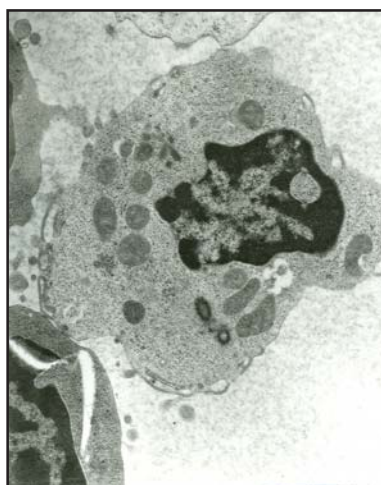


Рис. 1. Ультраструктура больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) из периферической крови при вульгарном псориазе до бальнеотерапии "Нуниси". Электронно-плотные митохондрии, ядро и многочисленные рибосомы, плазмолемма образует экстрезиу. X 8000.



Рис. 2. Некроз ядра с образованием крупной компрессирующей вакуоли в лимфоците при вульгарном псориазе до бальнеотерапии "Нуниси". Видна кооперация с кровяными пластинками. X 10000

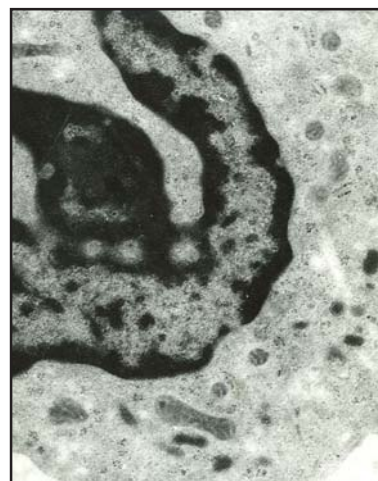


Рис. 3. Включение типа цероида в цитоплазме лимфоцита с кольцевидным ядром. Периферическая кровь при вульгарном псориазе до бальнеотерапии "Нуниси". X 14000

По данным иммуногистохимической реакции лимфоцитов на преапоптозный белок Р-53, в образцах крови у больных до бальнеотерапии выявлялись положительно окрашенные клетки, сгруппированные в небольшие кластеры (рис.4 а,б), лимфоцитов, экспрессирующих Р-53.

После курса бальнеотерапии "Нуниси" в образцах периферической крови обнаруживались лимфоциты, большинство из которых соответствовало картине стабильной ультраструктуры. В малых лимфоцитах (рис. 5) представлены немногочисленные митохондрии, единичные рибосомы, полигональное небольшое ядро. Большие лимфоциты имели более насыщенную органеллами, в том числе рибосомами, цитоплазму, крупные ядра, в которых определялось ядрышко (рис. 6), что свидетельствует об усилении транскрипционной активности лимфоцитов. Kosak, Vozdogan и соав. [5] указывают, что антиапоптозный каскад реакций включает восстановление bcl-2 экспрессии на лимфоцитах с признаками синтетической активности. Лаптев М.В., Никулин Н.К. [6] подчеркивают, что современная концепция модели пространственного распределения кератиноцитов базального слоя с высоким содержанием (~60%) стволовых клеток предполагает снижение индекса пролиферации и клиническую ремиссию при уменьшении степени апоптоза Т-клеток, снижение экспрессии Р-53 и быстрое очищение псориазных очагов в эпидермисе. Схожие данные были получены в наблюдениях Heenen и соавт. [3] при использовании блокаторов  $Ca^{++}$ , способствующих активности псориаза.

Результаты иммуногистохимической реакции на Р-53 также указывают на снижение экспрессии преапоптозного белка на лимфоцитах и их дезагрегацию (рис. 7).

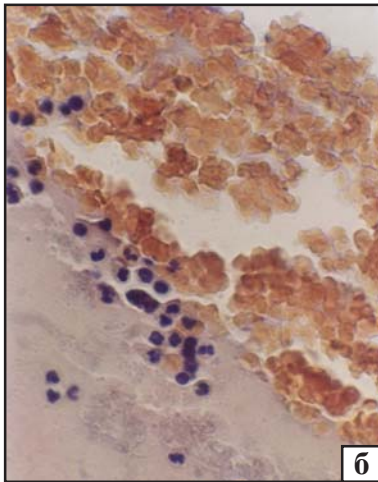
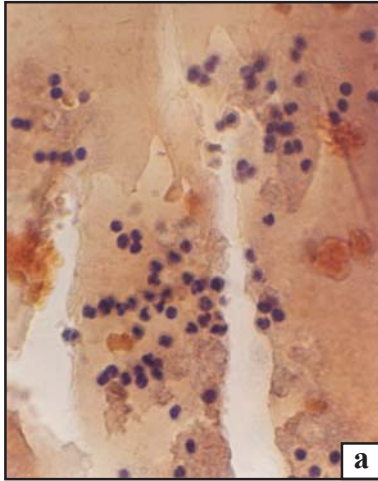


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция на P-53 в лимфоцитах при вульгарном псориазе до лечения: а) экспрессия P-53 в ядрах лимфоцитов, иммунопероксидазный метод. X160; б) P-53 положительные лимфоциты образуют кластеры. X160



Рис. 5. Ультраструктура лимфоцитов из периферической крови при вульгарном псориазе после курса бальнеотерапии "Нуниси". Малый лимфоцит с плотным ядром и четкой структурой митохондрии. X 10000.

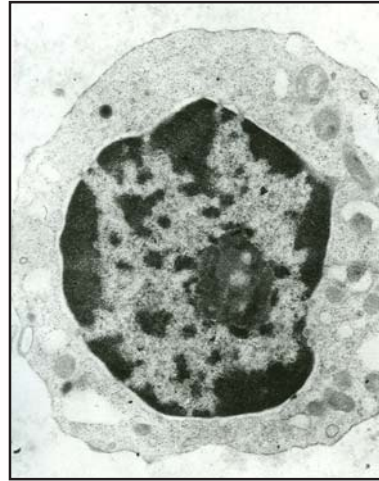


Рис.6. Большой гранулярный лимфоцит с крупным ядром и ядрышком, многочисленными рибосомами и митохондриями из периферической крови при вульгарном псориазе после курса бальнеотерапии "Нуниси". X1000.

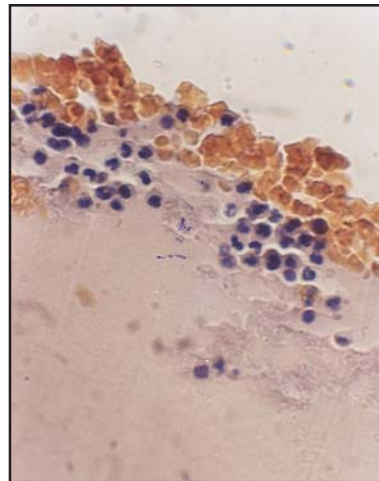


Рис.7. Иммуногистохимическая реакция на P-53 в лимфоцитах периферической крови после бальнеотерапии "Нуниси". Отсутствие экспрессии P-53 в ядрах лимфоцитов у больных вульгарным псориазом. Иммунопероксидазный метод. X160.

Таким образом, изучение экспрессии P-53 и ультраструктуры лимфоцитов периферической крови выявило активность БГЛ, изменения по типу апоптоза и некроза в других популяциях лимфоцитов с высокой экспрессией P-53 у пациентов, получавших базисную терапию. После применения бальнеотерапии, на фоне клинического улучшения и уменьшения псориазических очагов поражения эпидермиса, определялись лимфоциты с признаками усиления транскрипционной активности ядер и снижения экспрессии P-53.

**Выводы.** При вульгарной форме псориаза в лимфоцитах периферической крови усиливается экспрессия преапоптозного белка P-53, соответственно появляются дистрофически-деструктивные формы клеток.

После применения одного курса бальнеотерапии “Нуниси” снижается экспрессия P-53 в лимфоцитах, преобладают большие лимфоциты с признаками синтетической активности ультраструктур.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Akdis M., Trautmann A., Klunker S., Daigle I., Kucukserer U.C. et al. T helper (Th) 2 predominance in a topic diseases is due to preferential apoptosis of circulation memory/effector Th1 cells // *Faseb. J.* – 2003. – N 17(9). – P. 1026-35.
2. Bianchi B., Campolmi P., Marilia L., Danesi A. et al. Monochromatic excimer light (308 nm): an immunohistochemical study of cutaneous T cells and apoptosis-related molecules in psoriasis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2003. - N 17(4). – P. 408-13.
3. Heenen M. Psoriasis: pathogenesis and treatment // *Rev. Med. Brux.* – 2003. – N 24(3). – P. 139-147.
4. Iansen B.I., van Reassen F., Cerneus S. Cloin W, et al. Tumov necrosis factor related apoptosis inducing ligand triggers apoptosis in dividing but not in differentiating human epidermal keratinocytes // *I. Invest. Dermatol.* – 2003. – N

121(6). – P. 1433-39.

5. Kocak M., Bozdogan O., Erkek E., Atasoy P., Birol A. Examination of Bcl-2, Bcl-x and bax protein expression in psoriasis // *Inty. Dermatol.* – 2003. – N 42(10). – P. 789-793.
6. Laptev M.V., Nikulin N.K. The scaling method of spatial distribution of keratinocytes in the basal layer of epidermis in norm and during the development of psoriatic lesion // *Biofizika.* – 2003. - N 48(2). – P. 368-73.
7. Sharov A.A., Li G.Z., Palkina T.N., Sharova T.X., Gilchrest B.A., Botchkarev V.A. Fas and c-kit are involved in the control of hair follicle melanocyte apoptosis and migration in chemotherapy induced hair loss // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. - N 120(1). – P. 27-35.
8. Van der Fits L., Van der Wel Li, Laman J.D., Prens E.P., Veschuzen M.C. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered // *I Invest. Dermatol.* – 2004. - N 122(1). – P. 51-60.
9. Vissers W.H., Berends M., Muys L. Van Erp PE, de Jong EM at al. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis // *Zxp. Dezmatol.* – 2004. - N 13(2). – P.106-12.
10. Weisfelne M.F., Gottlieb AB. The role of apoptosis in human epidermal keratinocytes // *J. Drugs Dermatol.* – 2003. - N 2(4). – P. 385-91.

#### SUMMARY

### CHANGES OF ULTRASTRUCTURE AND P-53 PROTEIN EXPRESSION ON THE PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES OF PATIENTS WITH VULGAR FORM OF PSORIASIS AFTER BALNEAL THERAPY IN RESORT “NUNISI”

**Rukhadze L., Tsagareli Z., Gogiashvili L., Nebolsina L., Gudjabidze R.**

*A.Natishvili Institute of Experimental Morphology, Academy of Sciences of Georgia;  
Department of Skin and Venereal Diseases, Tbilisi State Medical University*

Analysis of peripheral blood lymphocytes ultrastructure and P-53 apoptotic protein expression in patients with psoriasis before and after balneal therapy in “Nunisi” has been performed.

Samples of peripheral blood of 10 patients (22-46 years of age) with vulgar form of psoriasis (4 – disseminated form, 6 – focal) were investigated. Duration of illness - from 2 to 24 years, remission – 6-12 months. Balneal bath therapy in “Nunisi” included the course of 15-18 procedures, te - 36-37€. Total number of patients under our observation was 65, 25 of them received basic therapy, 40 – balneal therapy. 25 persons were practically healthy, 5 of them were blood donors. Cells of lymphoid population from peripheral blood were investigated by electron microscopy and immuno-

histochemistry using of P-53 protein’s marker (“Novo Cas-tra”) visualized by system “DAB”.

Character of P-53 preapoptotic protein expression and changes in lymphocytes ultrastructure testify to the trend of lymphocytes necrosis and apoptosis development especially in large granular lymphocytes during basic therapy. After the course of balneal therapy in “Nunisi”, large granular lymphocytes, with signs of protein synthetic activity, as well as the psoriatic lesion foci in epidermis were reduces.

**Key words:** Psoriasis, lymphocytes, ultrastructure, P-53 expression, apoptosis.

РЕЗЮМЕ

**ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P-53  
ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ВУЛЬГАРНОЙ  
ФОРМОЙ ПСОРИАЗА ПОСЛЕ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ НА КУРОРТЕ “НУНИСИ”**

Рухадзе<sup>1</sup> Л.Ш., Цагарели З.Г., Гогиашвили Л.Е., Небольсина Л.М., Гуджабидзе Р.Г.

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии; Тбилисский государственный медицинский университет, <sup>1</sup>кафедра кожных и венерических заболеваний*

Проведено исследование лимфоцитов периферической крови у больных псориазом с оценкой их ультраструктуры и экспрессии преапоптозного белка P-53 до и после курса бальнеотерапии “Нуниси”.

Исследование выполнено на образцах периферической крови от 10 пациентов с вульгарной формой псориаза (4 – диссеминированная форма, 6 – очаговая), возраст - 22-46 лет. Длительность заболевания от 2-х до 24-х лет, ремиссии - 6-12 месяцев. Бальнеотерапия ваннами “Нуниси” включала курс из 15-18 процедур, t<sup>0</sup> - 36-37<sup>0</sup>. Общее число пациентов под нашим наблюдением - 65, из них 25 получали базисную терапию, 40 – бальнеотерапию. 25 практически здоровых лиц, в том числе 5- доноры образцов крови для группы сравнения. Клетки лимфоидной популяции из перифери-

ческой крови исследованы методами электронной микроскопии и иммуногистохимии с использованием маркеров белка P-53 (“Novo Castra”) и системы визуализации “DAB”.

Характер экспрессии преапоптозного белка P-53 и изменений в ультраструктуре лимфоцитов свидетельствует о выраженной тенденции развития апоптоза и некроза лимфоцитов, особенно, больших гранулярных лимфоцитов у пациентов при базисной терапии. После курса бальнеотерапии “Нуниси” на фоне уменьшения псориазических очажков поражения эпидермиса, снижения экспрессии P-53 в лимфоцитах крови, преобладают большие гранулярные лимфоциты с признаками усиления белок-синтетической активности ультраструктур.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Г. Горгошидзе*

*Научная публикация*

**ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ЗДОРОВЬЕ РАБОЧИХ,  
ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ**

Цимакуридзе М.П., Саакадзе В.П., Церетели М.Н.

*НИИ медицины труда и экологии им. М. И. Махвиладзе, Тбилиси*

Распад СССР повлек за собой развитие сложных ситуаций во всех общественных сферах Грузии. Краеугольным камнем в преодолении возникших социально-политических коллизий является возрождение экономики страны, развитие новых форм экономических связей и активное движение к созданию межгосударственных

рыночных связей. Поэтому любой объект производства, функционирующий в стране, заслуживает специального исследования [1,2].

Среди функционирующих в стране крупных промышленных объектов, одним из активных, насчитыва-

вающих полувековую историю существования, является многопрофильное акционерное общество (АО) “Азот” г. Рустави, в котором с точки зрения медицины труда наименее изученным является производство аммониевой селитры. Влияние аммониевой селитры на состояние здоровья работающих изучено недостаточно [3,5]. Учитывая химический состав селитры, содержащей азот, указанное соединение небезопасно с профпатологической точки зрения [4,6-10].

Целью исследования явилось определение влияния условий труда на состояние здоровья рабочих занятых в производстве аммониевой селитры.

**Материал и методы.** Состояние здоровья рабочих производства аммониевой селитры исследовали в два этапа: 1) анализ данных заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) рабочих производства за 2002 – 2004 г.г.; 2) массовое клинико-функциональное

обследование рабочих непосредственно в лечебно-профилактическом учреждении, обеспечивающем медицинской помощью данный контингент. Состояние здоровья изучали путем исследования терапевтического, неврологического, отоларингологического статуса, ЭКГ-исследований в 12 общепринятых отведениях, определения состояния бронхиальной проходимости (пневмотахометрия по Б. Е. Вотчалу), общей гемограммы, по показаниям – рентгенографии позвоночника. На первом этапе проанализированы материалы ЗВУТ (611 листов нетрудоспособности) рабочих производства аммониевой селитры (основная группа) и 3268 листов нетрудоспособности рабочих, занятых на остальных участках АО, не имеющих контакт с ведущей профессиональной вредностью основной группы – аэрозолями аммониевой селитры (контрольная группа).

**Результаты и их обсуждение.** В таблице 1 приведены показатели ЗВУТ рабочих основной и контрольной групп АО “Азот”.

Таблица 1. Показатели ЗВУТ рабочих АО “Азот” (на каждые 100 работающих)

Болезни	Основная группа						Контрольная группа					
	всего		женщины		мужчины		всего		женщины		мужчины	
	чс	днтс	чс	днтс	чс	днтс	чс	днтс	чс	днтс	чс	днтс
дыхательной системы	24,9	188,5	15,8	142,3	30,5	217,2	6,4	79,6	5,8	70,6	6,6	84,3
сердечно-сосудистой системы	4,4	67,9	6,8	86,3	2,9	56,5	0,8	11,2	0,5	4,2	0,9	14,9
пищеварительной системы	2,0	34,7	2,6	20,1	1,6	43,8	0,5	5,7	0,4	7,3	0,5	4,8
нервной системы	4,9	57,4	0,9	4,7	7,4	90,2	0,3	3,9	0,4	3,7	0,3	4,1
опорно-двигательного аппарата	13,3	120,5	6,0	51,7	17,8	163,1	1,7	23,4	1,3	17,8	2,0	26,3
мочевыделительной системы	1,1	16,5	-	-	1,9	26,8	0,2	2,3	-	-	0,2	3,4
травмы	3,6	103,1	1,3	24,4	5,0	152,0	0,6	19,6	0,2	20,3	0,8	19,2
кожи	0,5	15,1	0,9	35,9	0,3	2,1	-	-	-	-	-	-
гинекологические	2,1	14,6	5,6	38,0	-	-	2,2	37,4	2,2	37,4	-	-
прочие	6,9	63,5	5,1	37,6	8,0	79,6	1,6	30,1	0,4	0,8	2,2	41,6
всего	63,7	681,8	44,9	441,0	75,3	831,3	12,7	188,6	11,3	169,1	13,5	198,7
$\chi^2$	28,53	-	20,43	-	30,17	-	-	-	-			
$\chi^2_{0,01}=21,7$												

Из таблицы 1 явствует, что ведущими в структуре ЗВУТ как по числу случаев (ЧС), так и по количеству дней нетрудоспособности (ДНТС) являются болезни органов дыхания и опорно-двигательного аппарата (ОДА); на третьем-четвертом местах – болезни нервной и сердечно-сосудистой систем (ССС). Болезни респираторной

системы составили 39,1% от общего ЧС заболеваемости, что почти в 4 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе, а патология ОДА 20,9% от общего ЧС (преобладая среди мужчин, почти в 9 раз выше уровня контроля и в 3 раза чаще, чем среди женщин основной группы).

Таблица 2. Распределение рабочих основной и контрольной групп производства аммониевой селитры по состоянию здоровья (на каждые 100 работающих)

Болезни	Основная группа				Контрольная группа				Всего			
	женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
дыхательной сист.	14	29,2	18	21,7	2	6,7	4	9,5	32	24,4	6	8,3
серд. сосуд. сист.	27	56,3	38	45,8	15	50,0	3	7,1	65	49,6	18	25,0
пищеварительной	21	43,8	16	19,3	10	33,3	12	28,6	37	28,2	22	30,6
мочеполовой	1	2,1	6	7,2	1	3,3	7	16,7	7	5,3	8	11,1
ОДА	10	20,8	7	8,4	4	13,3	1	2,3	17	12,9	5	6,9
нервной сист.	17	35,4	21	25,3	3	10,0	9	21,4	38	29,0	12	16,7
прочие	10	20,8	1	1,2	3	10,0	7	16,7	11	8,4	10	13,9
всего	96	200,0	108	130,1	38	126,7	43	102,4	204	155,7	81	112,5
практически здоровые	1	2,1	20	24,1	8	26,7	16	38,1	21	16,0	24	33,3

Результаты состояния здоровья рабочих приведены в таблице 2, согласно которой ведущими нозологическими формами являются болезни ССС, нервной, пищеварительной, дыхательной систем и ОДА, частота которых преобладает над аналогичными показателями в контроле: дыхательной системы – почти в 3 раза, ССС - в 2 раза, ОДА - в 1,8 раз, нервной - в 1,7 раз. Болезни органов дыхания и ОДА преобладали среди упаковщиц и грузчиков готовой продукции (соответственно 226,5 и 155,3 случаев на 100 работающих); высок этот показатель и среди аппаратчиков (150,0 случаев); наиболее низок среди операторов и слесарей (соответственно 75,0 и 64,7 случаев на 100 работающих). Заслуживает специального внимания высокий показатель патологии ССС среди лиц, занятых преимущественно тяжелым физическим трудом - грузчиков и упаковщиц готовой продукции (соответственно 55,3 и 52,9 случаев), среди них наиболее высок и показатель респираторной патологии - преимущественно в виде хронического бронхита – 85,3% от общего числа респираторной патологии. Число выявленных заболеваний дыхательной системы и ОДА закономерно нарастает по мере увеличения стажа работы, а ССС и нервной системы – почти в равной мере параллельно увеличению как возраста, так и стажа, с некоторым преобладанием стажевого показателя. Параллельно увеличению стажа работы учащаются случаи бронхоспазма. Заболевание резко преобладает среди женщин основной группы: уровень заболевания в 1.5 раза выше в сравнении с мужчинами этой-же группы и в 1.6 раз в сравнении с женщинами контрольной группы. Высокий уровень заболеваний среди женщин основной группы обнаружился при патологии всех систем организма за исключением патологии мочеполового тракта (у мужчин основной группы в 3.4 раза чаще в сравнении с женщинами).

**Выводы.** В структуре ЗВУТ рабочих производства аммониевой селитры ведущими являются болезни органов дыхания и опорно-двигательного аппарата, что вполне соответствует особенностям санитарно-гигиеничес-

ких условий труда на основных рабочих местах производства, где преобладают азотсодержащие аэрозоли раздражающего действия и тяжёлый физический труд.

Среди рабочих основных профессий производства аммониевой селитры высока частота хронического бронхита и радикулопатий, что подтверждает ведущую роль основных вредных профессионально-производственных факторов в их этиологии, коррелируя с показателями ЗВУТ данного контингента рабочих и свидетельствуя об их профессиональном генезе.

Функциональные сдвиги в организме рабочих основной группы (нарушение бронхиальной проходимости, изменения зубца Т), вполне согласуются с данными ЗВУТ и состоянием их здоровья, свидетельствуя о необходимости целенаправленной коррекции с целью превенции развития отдалённых органических поражений дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. კვერენხილაძე რ., ციმაკურიძე მ. შრომის მედიცინის განვითარების ძირითადი მიმართულებები ახალ სოციალურ-ეკონომიკურ პირობებში // ბიოლოგიისა და მედიცინის აქტუალური პრობლემები. - საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენცია. - შრომათა კრებული. - თბილისი: 2003. - ტ. II. - გვ. 69-73.
2. ჯავახიძე რ., კვერენხილაძე რ., წერეთელი მ. უსაფრთხო საწარმოო გარემო-შრომის მედიცინის პრიორიტეტი // საქართველოს გარემოს ჰიგიენის ეროვნული პროგრამა. - I ეროვ. კონფ. - თბილისი: 2001. - გვ. 210.
3. ჯავახიძე ბ. ნატრიუმის ციანიდის წარმოებაში მომუშავე ქალთა შრომის პირობებისა და რეპროდუქციული ჯანმრთელობის მდგომარეობის თავისებურებები: ავტორეფ. დის... მედ. მეცნ. კანდ. - თბილისი: 2005. - გვ. 35.
4. Агчабаров Б.А. К вопросу о механизме общетоксического действия химических веществ // Медицина труда и промышленная экология. - 1998. - N8. - С. 21-25.
5. Скрыпник О.В. Формирование нейрососудистых наруше-

ний при региональных мышечных нагрузках: Автореф. дисс...канд. мед. наук. – М.: 2002. – С. 24.  
6. Hagberg M., Silverstein B. et al. Work related musculoskeletal disorders. - A reference book for prevention. – 1995. - 421 p.  
7. Kondo Y., Hoskawa M. et al. A study on workload and musculoskeletal symptoms of female workers // J. Sci. Labor. - 1989. - v. 65. - N12. - P. 636-650.  
8. Dou J. La. Occupational and environmental medicine. - 1997. – P. 845.  
9. Rosencrantz J., Bolt M., Ottmann W., Neidhart B. Combined effects of shift work and environmental hazards (heat, noise, toxic agents) // Arch. Hig. Radatoksikol. – 1989. - v. 40. - N3. - P. 257-276.  
10. Shilling R. ealth protection and promotion at work // Brit. J. Industry. – 1989. - v. 46. - N10. – P. 683-688.

## SUMMARY

### THE CHARACTERISTIC STATE OF HEALTH OF AMMONIA NITRATE PRODUCING WORKERS

**Tsimakuridze M., Saakadze V., Tsereteli M.**

*Institute of Labor Medicine and Ecology, Tbilisi, Georgia*

The workers producing ammonia nitrate have professional contact with ammonia nitrate aerosol and nitrogenous gases. The state of health of ammonia producing workers has been examined. The morbidity, the therapeutic, neurological and laryngeal status have been inspected. Electrocardiography and examination by peak flow meter by Watchall has been conducted. Peripheral blood test and radiography of backbone has been carried out as been required. It has been estimated that the illnesses of respiratory apparatus and musculoskeletal system predominate in the morbidity structure. The clinical examination of the workers with basic professions of the production of ammonia nitrate shows the frequent cases of chronic bronchitis and radiculoneuropathy. The results of function study show the damage of airways, the myocardiodystrophy and the changes of T wave. The nitrogen containing particulate pollutants that irritate respiratory systems and hard manual labor at these working places determine these illnesses. This fact corresponds with the hygiene and sanitary conditions of labor at major working places of production. This confirms the major role of occupational-production factors in the etiology of these pathological conditions. In order to prevent the remote structural lesion of respiratory and cardiovascular systems it is required to amend the functional damage. On the basis of carefully

performed study a complex of recreation measures has been carried out in order to improve the service conditions.

**Key words:** Ammonium nitrate, occupational factors, morbidity, respiratory system, radiculoneuropathy.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА НА ЗДОРОВЬЕ РАБОЧИХ, ЗАНЯТЫХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ

**Цимакуридзе М.П., Саакадзе В.П., Церетели М.Н.**

*НИИ медицины труда и экологии им. М.И. Махвиладзе, Тбилиси*

Исследовано состояние здоровья рабочих производства аммониевой селитры. Проанализованы листки нетрудоспособности, исследованы терапевтический, неврологический статус, ЛОР-органы; проведены ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, пневмотахометрия по Б. Е. Вотчалу, анализ периферической крови, по показаниям – рентгенография позвоночника.

Установлено, что в структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих производства аммониевой селитры ведущими являются болезни органов дыхания и опорно-двигательного аппарата, что вполне соответствует особенностям санитарно-гигиенических условий труда на основных рабочих местах производства. С высокой частотой выявляются хронический бронхит и радикулопатии, что подтверждает ведущую роль основных вредных профессионально-производственных факторов в этиологии этих патологических состояний, коррелируя с показателями заболеваемости с временной утратой трудоспособности данного контингента рабочих и свидетельствуя об их профессиональном генезе.

С целью превенции отдаленных органических поражений органов дыхания и сердца необходимо целенаправленная коррекция функциональных нарушений респираторной и кардиоваскулярной систем.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.Г. Кверенчиладзе*