

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 7-8 (124-125) Июль-Август 2005

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 7-8 (124-125), 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.).

“**Georgian Medical News**” is included in the international system of medical information “MEDLINE” which represents the central electronic database of the world medical scientific literature. The journal is stored in the funds of US national library. 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**” включен в международную систему медицинской информации “MEDLINE”, которая является центральной электронной базой данных мировой медицинской научной литературы. Журнал хранится в фондах библиотеки конгресса США; 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 реферированы 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**” შეყვანილია სამედიცინო ინფორმაციის საერთაშორისო სისტემა “MEDLINE”-ში, რომელიც წარმოადგენს მსოფლიოს სამედიცინო სამეცნიერო ლიტერატურის ცენტრალურ ელექტრონულ მონაცემთა ბაზას. ინახება აშშ-ის კონგრესის ბიბლიოთეკის ფონდებში; 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, Джианлуиджи Мелотти, Караман Пагава,  
Николай Пирцхалаишвили, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер,  
Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

### **НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Михаил Бахмутский (США), 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)225418,394782,

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 Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia,  
Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gunning (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 საქურაღებოდ!

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 შედეგის 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:*

**Лысенко М.В., Ревазишвили Б.В., Киладзе К.А., Херодинашвили Г.И.**  
СКВОЗНОЕ ТРАНСПЕЧЕНОЧНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ  
ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОБТУРАЦИЕЙ  
ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ..... стр.7

**Турманидзе Г.З., Хардзеншвили О.М., Чхиквадзе Т.Ф., Хазарадзе Д.В.**  
РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДКА В РАЗЛИЧНЫЕ  
СРОКИ ПОСЛЕ УШИВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ ..... стр.10

**Данелия Т.Р.**  
СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ  
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ..... стр.16

*Научный обзор:*

**Хонелидзе Н.Л., Цагарейшвили Г.Г., Коява М.А., Осидзе К.Р.**  
РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММЕ  
СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ ..... стр.20

*Научная публикация*

**Джанджгава Ж.Г., Бицадзе В.О.**  
НЕУДАЧИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ  
И МАТЕРИНСКАЯ ТРОМБОФИЛИЯ ..... стр.23

**Цициашвили Э.А.**  
СПЕЦИФИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ  
ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ РАННЕЙ СТАДИИ  
ИНВОЛЮЦИОННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ ..... стр.27

**Тархан-Моурави И.Д., Аракишвили Р.Р.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕВРАСТЕНИЕЙ  
ВАННАМИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ В УСЛОВИЯХ НУНИСИ ..... стр.30

**Jojua T., Sumbadze Ts., Papava M.**  
SECRETION OF SEX HORMONES IN PATIENTS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA ..... стр.33

**Kapanadze S., Dolidze N., Bakhutashvili Z., Latsabidze N., Chapidze L.**  
THE RESULTS OF MODIPIN MONOTHERAPY IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION (SECONDARY CORONARY PREVENTION) ..... стр.37

**Кобаладзе Н.И., Цибадзе Т.А., Якобашвили М.А., Табидзе Г.А.**  
ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,  
ВЫЗВАННОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ,  
ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ..... стр.41

- Абуладзе Г.В., Бурдиашвили Б.Ш., Джаши И.М., Нарсия Е.В., Кантария Д.А.**  
ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ..... стр.44
- Ломгадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Хараишвили В.И., Воробьева Е.О.**  
СОСТОЯНИЕ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ СВЕРТЫВАЕМОСТИ  
КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ ..... стр.47
- Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Б.К., Гелбахиани Г.П., Зедания З.С., Борчашвили А.Е.**  
ИЗМЕНЕНИЯ pH И КИНЕМАТИЧЕСКОЙ ВЯЗКОСТИ СОДЕРЖИМОГО  
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ПРЕДКАМЕННОЙ СТАДИИ ХОЛЕЛИТИАЗА ..... стр.50
- Kuznesova M., Phagava N., Pagava K.**  
APPLICATION OF NARRATIVE METHOD TO STUDY  
SEXUALITY-RELATED ISSUES IN ADOLESCENTS ..... стр.54
- Хундадзе Х.М., Цагарели З.Г., Гогияшвили Л.Е.**  
ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ  
И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВ КРОВИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ..... стр.57
- Канделаки К.Т.**  
КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА ..... стр.60
- Гогохия Н.А., Натмеладзе К.М., Микаберидзе Х.Л.**  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ  
НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ  
МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА ..... стр.65
- Микеладзе Р.Б. Купрадзе С.А. Корсантия Б.М.**  
МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАФЕРОНА ЛБ И ФЕНОВИНА  
ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА ..... стр.68
- Габричидзе Г.О., Лазришвили Н.И., Кекошвили Т.Г., Метревели Д.С., Бекая Г.Л.**  
ТЕСТИРОВАНИЕ ПОТОМСТВА ЙОД ДЕФИЦИТНЫХ КРЫС В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ ..... стр.71
- Саралидзе М.А., Папава М.Б., Датунашвили И.Т., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ  $\gamma$ -РАДИОТЕРАПИИ ..... стр.75
- Шанидзе Л.А.**  
ДИНАМИКА ЭЛИМИНАЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА ИЗ СМЫТОГО С ПОВЕРХНОСТИ  
ЭРИТРОЦИТОВ СУПЕРНАТАНТА И ПЛАЗМЫ КРОВИ ..... стр.80
- Кобахидзе М.В., Джаши Л.М., Челидзе Л.Н., Гогешашвили Н.В.**  
ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО И ОБЩЕГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА  
ПРИ ПАРОДОНТИТЕ СРЕДИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО  
И ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВ ..... стр.83
- Цимакуридзе М.П.**  
УСЛОВИЯ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА  
АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ ..... стр.87

## СКВОЗНОЕ ТРАНСПЕЧЕНОЧНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОБТУРАЦИЕЙ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Лысенко М.В., Ревазишвили Б.В., Киладзе К.А., Херодинашвили Г.И.

Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко г. Москва;  
367 госпиталь МО РФ г. Тбилиси

Частота инвазии метастазов колоректального рака во внутрипеченочные желчные протоки с развитием механической желтухи (МЖ) составляет от 4 до 43,6% от общего числа больных колоректальным раком, тогда как у 33-50% больных колоректальным раком сразу или впоследствии определяются метастазы в печень, а по данным аутопсии – у 20-70%. Метастазы рака в печень составляют почти 95% среди всех опухолевых поражений печени. Однако только 10-20% больных с внутрипеченочными метастазами колоректального рака являются кандидатами лечебной резекции [1-10].

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения больных механической желтухой, обусловленной внутрипеченочными метастазами колоректального рака.

**Материал и методы.** У 19 больных, находящихся на лечении в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко и 367 госпитале г. Тбилиси МО РФ, причиной обтурации внутрипеченочных желчных протоков было билобарное поражение печени метастазами колоректального рака. Возраст больных составил от 31 до 74 лет, в среднем -  $54,5 \pm 2,2$  года. Мужчин было 16, женщин – 3. 9 (47,3%) больных были старше 60 лет. Все больные были ранее оперированы по поводу рака ободочной кишки. Длительность благоприятного периода (от операции до развития МЖ) составила от 8 до 26 месяцев, в среднем, 15 месяцев.

Чувствительность ультразвукового исследования (УЗИ) по выявлению метастазов в правой доле печени составила 92%, в левой доле – 100%. Чувствительность компьютерной томографии (КТ) составила 100% при выявлении метастазов в обеих долях печени. По данным УЗИ, КТ и интраоперационной ревизии размеры метастазов у больных были в пределах от 1,5 до 4,5 см, в среднем -  $3 \pm 1,1$  см. При этом правая доля печени поражалась в большей степени: два и более метастазов в правой доле обнаружены у 73,7% больных, в левой – только у 26,3%. Длительность МЖ у больных в 11 (57,9%) случаях превышала 14 суток, в 8 (42,1%) – была менее 14 суток. МЖ

у 14 (73,6%) пациентов осложнилась гнойным холангитом, у 2 (10,5%) – холангиогенными абсцессами.

При обследовании у всех пациентов выявлено метастатическое поражение обеих долей печени, в связи с чем вопрос о выполнении радикальной операции (гемигепатэктомии) с учетом гнойных осложнений и МЖ не ставился. Для разрешения МЖ и холангита выполнили реканализацию и сквозное транспеченочное дренирование (СТД) желчных протоков: двустороннее – у 15-и, одностороннее - у 4-х. Холецистэктомия и двустороннее СТД желчевыводящих путей проведены 6-и (31,6%) пациентам, холецистэктомия и одностороннее СТД – 4-м (21,1%), двустороннее СТД – 9-и (47,3%). Материал обработан с использованием U-критериев метода Вилькинсона-Мани.

**Результаты и их обсуждение.** В динамике определяли (перед операцией, в 1-ые, 3-и, 7-е, 14-е сутки послеоперационного периода и перед выпиской) показатели гемоглобина, гематокрита, количество эритроцитов, лейкоцитов, билирубина и его фракции, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), молекулы средних масс (МСМ) и другие, что позволило оценить эффективность СТД в разрешении МЖ, гнойной интоксикации, печеночно-почечной недостаточности (ППН). Статистически обработанные медианы показателей больных (перед операцией, на 1-ые, 3-и, 7-е, 14-е сутки послеоперационного периода и перед выпиской) представлены в таблице 1.

Перед оперативным вмешательством отмечалось значительное повышение уровня (в 10,6 раза) общего билирубина (ОБ). После транспеченочного дренирования через одни сутки показатель ОБ снизился на 37%. На 3-и сутки после операции произошло нарастание уровня ОБ на 13%. В дальнейшем, к концу II недели снижение величины ОБ составило 58,5% по сравнению с дооперационным уровнем. После разрешения желтухи (клинически) и купирования холангита уровень ОБ у больных превышал норму, в среднем, в 1,65 раза и составил 33 мкмоль/л.

Таблица 1. Изменения показателей крови у больных

| Показатели                   | Перед операцией | 1-ые сутки | 3-и сутки | 7-и сутки | 14-е сутки | При выписке |
|------------------------------|-----------------|------------|-----------|-----------|------------|-------------|
| Билирубин общий, мг%         | 212             | 122        | 138       | 104       | 84         | 33          |
| Билирубин прямой, мг%        | 162             | 82         | 91        | 56        | 39         | 11          |
| Билирубин не прямой, мг%     | 60              | 46         | 45        | 42        | 42,5       | 21          |
| АсАт, ЕД/мл                  | 142             | 183        | 106       | 108       | 74         | 51          |
| АлАт, ЕД/мл                  | 153             | 215        | 85        | 72        | 51         | 44          |
| МСМ                          | 0,25            | 0,26       | 0,35      | 0,24      | 0,24       | 0,25        |
| Палочкоядерные нейтрофилы, % | 10              | 15         | 12        | 9         | 8          | 5           |
| Количество желчи, мл         | –               | 220        | 250       | 350       | 250        | 400         |

примечание: АсАт – аспартатаминотрансфераза; АлАт – аланинаминотрансфераза

Отмечалась прямая корреляция между прямой фракцией билирубина (ПБ) и ОБ: на третьи сутки отмечено повышение уровня ПБ на 10,9%, что соответствовало общему снижению уровня ПБ на 43,8% по сравнению с исходным. К концу первой недели после операции имелась четкая тенденция снижения ПБ. Она сохранялась и в последующий период (уровень ПБ снизился на 75,9% от исходной величины, хотя и превышал норму в 7,8 раза). После разрешения холангита и ППН уровень ПБ у больных превышал норму в 2,2 раза (11мкмоль/л).

Необходимо отметить изменение показателя отношения ПБ к ОБ, который в норме не превышает 25% и позволяет оценить (косвенно) эффективность дренирования желчевыводящих путей. Перед операцией этот показатель был повышен (76%). К исходу первой недели после дренирования желчных протоков он составил 53%, а перед выпиской - 33%.

При оценке эффективности дренирования желчных протоков учитывали количество получаемой по дренажу желчи. Через одни сутки после операции количество выделенной желчи, в среднем, составило 220 мл/сут. К исходу первой недели желчеотделение увеличилось до 350 мл/сут. В последующие дни количество выделяемой желчи продолжало увеличиваться (370-400 мл/сут.).

Изменение величины аланинаминотрансферазы в период наблюдения показало, что спустя одни сутки после оперативного вмешательства уровень АлАТ увеличился на 40,5% от исходного. Тем не менее, в последующие дни имелось значительное снижение содержания фермента у больных на 60,4%.

Динамика показателей аспартатаминотрансферазы в сравниваемых подгруппах в значительной степени совпадала с данными АлАТ. На первые сутки после операции выявлено повышение уровня АсАТ у больных на 28,8% от исходной величины. На третьи сутки отмечено снижение уровня АсАт на 71,2%.

Изучение показателей содержания палочкоядерных нейтрофилов (ПН) в крови больных выявило максимальный сдвиг лейкоцитарной формулы на первые сутки после операции (15%). К исходу первой недели отмечено снижение уровня ПН на 40% от максимальной величины, однако показатель превосходил норму в 1,5 раза. Через две недели уровень ПН не превышал нормы (5%).

При проведении анализа динамики медиан среднемолекулярных полипептидов отмечено повышение их уровня в первые трое суток послеоперационного периода. Наблюдается повышение МСМ на 40% от исходного уровня (т.е. в 1,5 раза выше нормы). К концу первой недели уровень МСМ снизился на 31,4%, а к исходу второй недели был в пределах нормы.

Таблица 2. Характеристика послеоперационных осложнений у больных

| Характер осложнения                       | Количество больных |
|---|--------------------|
| Кровотечение из острых язв желудка        | 2                  |
| Перитонит                                 | 2                  |
| Кровотечение из желчного дренажа          | 1                  |
| Острая печеночно-почечная недостаточность | 3                  |
| Инфаркт миокарда                          | 1                  |
| ТЭЛА                                      | 1                  |
| Спаечная кишечная непроходимость          | –                  |
| Пневмония                                 | –                  |
| Итого                                     | 10(52,6%)          |

примечание: ТЭЛА – тромбоцитарная эмболия легочной артерии

В раннем послеоперационном периоде осложнения развились у 10-и (52,6%) больных: кровотечение из острых язв желудка - у 2-х и транспеченочный дренаж - у 1-го, что было ликвидировано консервативными мероприятиями; паралитическая кишечная непроходимость и перитонит - у 2-х, потребовавшие повторного хирургического вмешательства (релапаротомия, назогастроинтестинальная интубация полифункциональным зондом, санация и дренирование брюшной полости; ППН - у 3-х, инфаркт миокарда - у 1-го и ТЭЛА - у 1-го (таблица 2).

В ближайшем послеоперационном периоде умерли 5 (26,3%) больных. Причиной смерти в 3-х (15,8%) случаях была ППН, в одном - инфаркт миокарда и еще в одном - ТЭЛА.

Сквозное транспеченочное дренирование при внутрипеченочном метастатическом блоке желчных протоков дает возможность восстановить проходимость билиарного дерева, в кратчайшие сроки купировать желтуху, холангит и прогрессирование печеночной недостаточности (послеоперационные осложнения развились в 52,6% случаев, летальность составила 26,3%; на долю печеночно-почечной недостаточности, как причины смерти, приходится 15,8%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. - М.: Медицина. - 1984. - С. 187.
2. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Ожарюк Т.С. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень // *Анналы хирургической гепатологии*. - 1998. - N1. - С. 13-18.
3. Комов Д.В., Барканов А.И., Рошин Е.М. Консервативное лечение злокачественных опухолей // *Вопросы онкологии*. - 1989. - N3. - С. 347-352.
4. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Показания и противопоказания к резекциям печени по поводу метастазов колоректального рака // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2003. - N1. - С. 10-18.
5. Bozzetti F., Bignami P., Morabito A. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases // *Ann. Surg.* - 1991. - vol. 205. - P. 264-270.
6. Fong Y., Fortner J., Sun R., Brennan M. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer // *Ann. Surg.* - 1999. - vol. - 230. - P. 309-321.
7. Iwatsuci S., Sheahan D.G., Starzl T.E. The changing face of hepatic resection // *Current problems in surgery*. - 1989. - vol. 26. - P. 281 - 379.
8. Kajiro M., Kavabata K., Kavano Y., Shirai F., Takemato N., Nakashima T. Hepatocellular carcinoma presenting as intrabiliary duct tumor growth // *Cancer*. - 1982. - vol.49. - P. 2144-2147.
9. Yuki K., Hirobashi S., Sakamoto M., Kanai M. Growth and spread of hepatocellular carcinoma: a review of 240 consecutive autopsy cases // *Cancer*. - 1990. - vol. 66. - P. 2174-2149.
10. Okano K., Yamamoto J., Moriya Y., Akasu T., Kosuge T. Macroscopic intrabiliary growth of liver metastases from colorectal cancer // *Surgery*. - 1999. - vol. 126. - N5. - P. 829-834.

#### SUMMARY

#### TRANSHEPATIC DRAIN DURING MECHANICAL JAUNDICE CAUSED BY INTRAHEPATIC METASTATIC BLOCK BILIOUS DUCT

Lisenko M., Revazishvili B., Kiladze K., Cherodinashvili G.

*Burdenko Chief Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; Hospital 367, Tbilisi, Georgia.*

19 patients treated for mechanical jaundice caused by obstruction of intrahepatic bilious duct with colorectal liver metastasis were included in this study. At inspection in all patients is has been revealed metastatic defeat of both shares of a liver, in this connection the question on performance of radical operation (hemihepatectomy) in view of purulent complications and jaundice was not considered.

For the removal of the jaundice transhepatic drain have been performed: bilateral - in 15, unilateral - in 4 cases.

Transhepatic drain performed for intrahepatic metastatic block of the bilious duct allows restoration of permeability of the biliary tree, removal of jaundice, cholangitis and liver insufficiency (postoperative complication were developed in 52,6% of cases, lethality - 26,3%, lethality caused by liver insufficiency - 15,8%).

**Key words:** intrahepatic metastasis, jaundice, through transhepatic drain.

#### РЕЗЮМЕ

#### СКВОЗНОЕ ТРАНСПЕЧЕНОЧНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОБТУРАЦИЕЙ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Лысенко М.В., Ревизишвили Б.В., Киладзе К.А., Херодинашвили Г.И.

*Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко г. Москва; 367 госпиталь МО РФ г. Тбилиси*

Целью настоящего исследования явилось улучшение результатов лечения больных механической желтухой, обусловленной внутрипеченочными метастазами колоректального рака.

У 19-и больных, находящихся на лечении, причиной обтурации внутрипеченочных желчных протоков было билобарное поражение печени метастазами колоректального рака. Для разрешения желтухи и холангита была проведена реканализация и сквозное

транспеченочное дренирование желчных протоков: двустороннее – у 15-и больных, одностороннее - у 4-х. В раннем послеоперационном периоде осложнения развились у 10-и (52,6%) больных. В ближайшем послеоперационном периоде умерли 5 (26,3%) больных.

Сквозное транспеченочное дренирование при внутрипеченочном метастатическом блоке желчных протоков

позволяет восстановить проходимость билиарного дерева, в кратчайшие сроки купировать желтуху, холангит и соответственно прогрессирование печеночной недостаточности.

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

*Научная публикация*

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДКА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ УШИВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

Турманидзе Г.З., Хардзеишвили О.М., Чхиквадзе Т.Ф., Хазарадзе Д.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней №3*

В настоящее время, как и в прошлом, самым распространенным методом хирургического лечения перфоративных гастродуоденальных язв остается ульцерорафия, однако, согласно данным литературы последних лет, у 22-90% больных после ушивания, в ближайшие сроки после операции наступает рецидив язвенной болезни и возникают различные тяжелые осложнения, требующие в большинстве случаев повторных радикальных операций [1-10].

Известны факты о том, что после ушивания перфорированных дуоденальных язв в патогенезе рецидива болезни и в возникновении различных осложнений, наряду с местными факторами, значительную роль играют развившиеся в желудке морфофункциональные изменения [2].

Целью нашего исследования явилось установление возможной связи патологических изменений в желудке с обострением язвенной болезни в двенадцатиперстной кишке в различные сроки после ульцерорафии.

**Материал и методы.** Материал охватывает период работы клиники с 1980-2002 гг. За указанный срок в различное время после ульцерорафии, произведенной по поводу перфорации дуоденальных язв, в клинику для

повторной операции обратились 184 больных, среди них 176 (95,7%) мужчин и 8 (4,3%) женщин в возрасте от 21 до 60 лет.

Из 184 больных, у 92-х (50%) были обнаружены различные стадии пилородуоденального стеноза, у 20-и (10,8%) - острое кровотечение, а у 6-и (3,2%) - повторная перфорация в анамнезе.

Всем больным была произведена резекция желудка, из них в 46-и (25,7%) случаях применен метод по Бильрот I, в 41-ом (21,7%) случае - терминолатеральный гастродуоденальный анастомоз по Габереру-Финнею и в 97-и (52,6%) случаях выполнена резекция желудка по Гоффмейстер-Финстереру; 1 (0,5%) больной умер от перитонита, развившегося в результате недостаточности швов культи двенадцатиперстной кишки.

Для морфологического исследования операционного материала кусочки забирали из пилороантральной части желудка, фиксировали в 12% нейтральном растворе формалина и заливали в парафин, затем резали на ротационном микротоме. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксинном по Ван Гизону.

Подсчет клеток (лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов) производили с помощью микросетки Г.Г. Автандилова. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Во всех 184-х случаях в слизистой оболочке резецированной части желудка отмечается лимфоцитарная инфильтрация. Известно, что в норме слизистая оболочка желудка в поле зрения (40X10) содержит от 2 до 5 лимфоцитов плазматических клеток и макрофагов. В изученных нами 184-х препаратах слизистой оболочки антрального отдела желудка, количество лимфоцитов и плазмоцитов всегда было высоким по сравнению с контрольными показателями и среднее число этих клеток возрастало до  $10 \pm 0,01 - 20 \pm 0,03$ , что указывает на то, что к момен-

ту повторной операции, независимо от срока, прошедшего после ульцерорафии, в желудке отмечается картина хронического воспаления, в частности, поверхностного гастрита (рис. 1). В поверхностных ямках эпителия отмечаются дистрофические и эрозивные изменения (рис. 2). В некоторых участках эпителий становится кубическим или уплощается со сниженной секреторной активностью. Отмечается транслокация добавочных клеток от шейки железы в ее средний отдел. Собственный слой слизистой желудка резко отечен, инфильтрирован лимфоцитами, плазматическими клетками и единичными нейтрофилами. При хроническом гастрите значимым информативным фактом является нейтрофильная инфильтрация (рис. 3,4), указывающая на активность хронического гастрита.

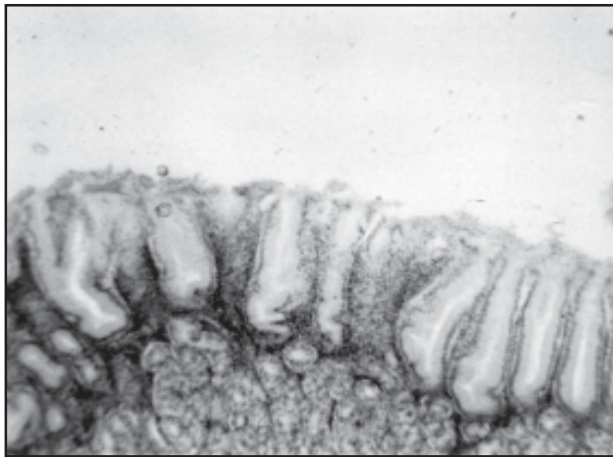


Рис. 1 Хронический поверхностный гастрит. В верхнем слое (на уровне ямок) слизистой оболочки отмечается обильная лейкоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки. Гематоксилин и эозин X 100

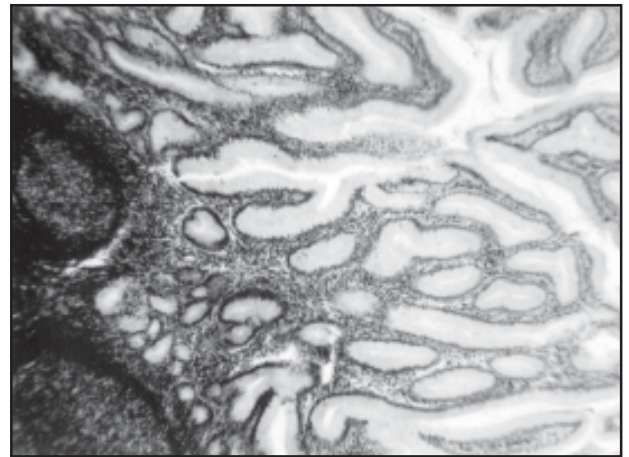


Рис. 2 Хронический гастрит. В собственной пластинке отмечаются лимфоидные фолликулы с центральными размножениями в виде мантии и обильная лимфоидная инфильтрация. Гематоксилин и эозин X 250

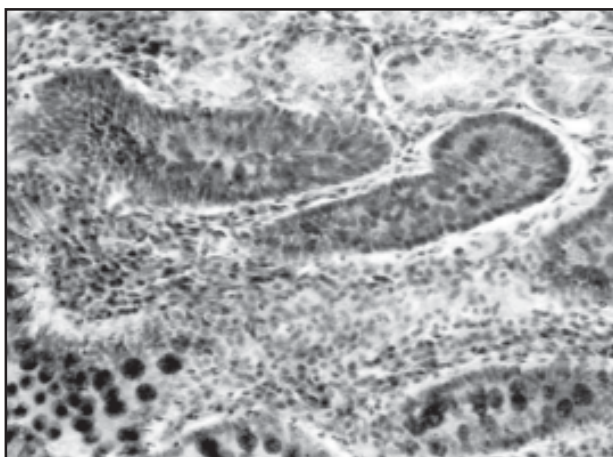


Рис. 3 Хронический гастрит. Полная и тонкокишечная метаплазия. Отмечается замещение главных клеток желудка чашеобразными клетками. У основания желез отмечаются клетки Потена с цитоплазматической эозинофильной зернистостью. Гематоксилин и эозин X 300

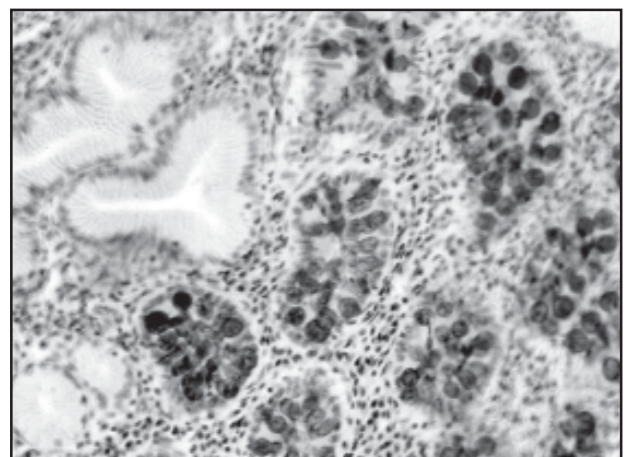


Рис. 4 Хронический гастрит. Неполная (незрелая) кишечная метаплазия. Отмечается замещение железистого эпителия чашеобразными клетками. Гематоксилин и эозин X 300.

Нейтрофилы иногда инфильтрируют собственный слой слизистой желудка, эпителия, одновременно заполняя просвет желез, с возникновением ямочных абсцессов.

Лейкоцитарная инфильтрация обычно находится в корреляционной связи с повреждением слизистой оболочки, степенью обсеменения слизистой H Pylori. В тоже время, с большой вероятностью можно предположить, что нейтрофильная инфильтрация может указывать не только на активацию хронического процесса, но и на факт колонизации H Pylori, что весьма важно для оценки степени обсеменения данной инфекцией. Анализ нашего материала показал, что степень и частота нейтрофильной инфильтрации различна к концу первого года, после ulceroraffii. За указанный срок нейтрофильная инфильтрация была зафиксирована в 40 (86,2%) случаях из 48. Следовательно, к моменту повторной операции, почти у всех больных отмечалось обострение хронического гастрита. В сроки от 1 года до 6 лет после ulceroraffii из 96-и больных нейтрофильная инфильтрация была зафиксирована у 70-и (70,8%) пациентов, а в период от 6 до 12 лет из 28-и случаев нейтрофильная инфильтрация была выявлена у 10-и (35,7%).

Термин “активный хронический гастрит” широкое применение приобрел с тех пор, как начался процесс изучения H Pylori. Для активного хронического гастрита характерна инфильтрация собственного слоя эпителия полиморфно-ядерными лейкоцитами на фоне специфической для хронического гастрита лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрации, проявление которой разнообразно. В I стадии отмечается умеренная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки, во II стадии происходит инфильтрация не только собственного слоя, но и поверхностного и ямочного эпителия. В этом случае, нередко, на фоне усиленного диапедеза зафиксирован переход нейтрофилов в просвет желудка. В III стадии помимо выраженной инфильтрации собственного слоя отмечается наличие “внутриямочных абсцессов”, которые очень похожи на криптабсцессы, локализующиеся в толстой кишке. На месте вскрытия внутриэпителиальных абсцессов часто возникают микроэрозии.

Таким образом, при наличии активного гастрита отмечается не только нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки но и повреждение последней.

Дистрофические изменения в слизистой оболочке иногда предшествуют нейтрофильной инфильтрации. В таких случаях нейтрофильная инфильтрация носит реактивный характер по отношению к поврежденному эпителию.

Таким образом, частота рецидива болезни и различных осложнений, после ушитой перфорированной язвы

двенадцатиперстной кишки, находится в прямой зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка и активации гастрита.

Ретроспективный анализ препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, дал возможность исследовать степень колонизации желудочной стенки хеликобактериями. В частности, было установлено, что в период первого года после ulceroraffii, когда пришлось производить резекцию желудка, из 48 случаев в 31-м (60%) была обнаружена колонизация H Pylori. С помощью таблиц визуальной аналогии слабая степень колонизации была установлена в 10-и случаях, средняя степень – в 11-и и сильная степень – в 10-и.

Особо следует отметить, что параллельно росту степени хеликобактерной колонизации усиливается и лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки желудка. Количество лимфоцитов в некоторых случаях столь велико, что они в собственном слое слизистой оболочки создают лимфоидные агрегаты, которые имеют типичное строение и содержат центры размножения.

Обращает на себя внимание факт замещения желез лимфоидными инфильтратами, т.е. лимфоэпителиальное повреждение. В единичных случаях слизистая оболочка полностью замещена лимфоцитарными инфильтратами и производит впечатление MALT лимфомы низкой степени малигнизации. Высокая степень хеликобактерной колонизации выявлена у 55% больных, которым потребовалась резекция желудка в сроки от 1 года до 6 лет после ulceroraffii.

Особого внимания заслуживает факт кишечной метаплазии желудочного эпителия. На нашем материале из 48 больных, которым в течение первого года после ulceroraffii произведена резекция желудка, кишечная метаплазия была обнаружена у двух из них, у одного пациента оказалась незавершенная форма, или толстокишечная метаплазия, а у второго – завершенная, т.е. тонкокишечная. Из 96 больных, которым резекция желудка выполнена в сроки от 1 года до 6 лет после ulceroraffii, у 3-х установлена толстокишечная метаплазия. Из 28 больных, которым резекция желудка произведена в сроки от 6 до 12 лет, кишечная метаплазия выявлена в 5-и случаях, из них у 4-х больных она носила толстокишечный и у одного – тонкокишечный характер (рис. 3, 4).

Нами установлено, что непосредственная корреляционная связь между метаплазией и хеликобактерной колонизацией отсутствует. Допускается возможность значимости хеликобактерной инфекции на первом этапе развития хронического гастрита, до трансформации поверхностного гастрита в метаплазию.



Редко встречается т.н. пилорическая метаплазия в теле желудка и пограничной с антральным отделом части органа. Для данного типа метаплазии характерно в слизистой пилорического отдела желудка, на месте главных клеток, возникновение желез, похожих на псевдопилорические железы Штерка. Пилорическая метаплазия на нашем материале носила очаговый характер. Некоторые фундальные железы оказались замещены железами, похожими на пилорические на фоне воспаления и нарушения процесса обновления желез. Можно предположить, что очаги метаплазии объединяются между собой и с истинной пилорической зоной. Очевидно, это происходит при экспрессии хронического гастрита в сторону антро-кардиального отдела желудка.

Как при кишечной метаплазии, так и пилорическом ее варианте встречаются два типа метаплазии: полная и неполная. Последний вариант обычно присутствует в зоне рубцевания язвы (рис. 5).

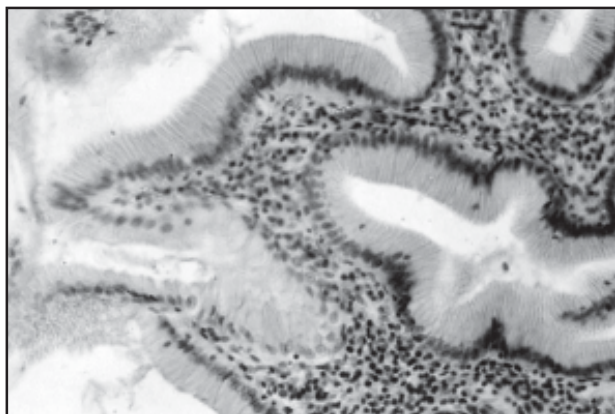


Рис. 5. Пилорическая метаплазия желудка. Область тела желудка на границе с антральным отделом и пилорической железой. Гематоксилин и эозин X 800

Таким образом, в результате исследования морфологических изменений в желудке в различные сроки после ulcerорафии установлено несколько фактов, имеющих значение в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, особенно в рецидиве заболевания и в возникновении перфорации. В первую очередь следует отметить, что самым универсальным патоморфологическим изменением является воспалительный процесс, который был отмечен во всех 184-х случаях, невзирая на длительность периода от ulcerорафии до резекции желудка. Воспаление, в основном, носило хронический поверхностный характер, в некоторых случаях с обострением или активацией процесса, а в большинстве случаев отмечалась плазмоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки. При обострении процесса в инфильтратах обнаруживаются сегментоядерные лейкоциты и, наоборот, при длительном течении хронического процесса к лимфоцитарным инфильтратам часто присоединяются эозинофилы.

Воспалительная инфильтрация в большинстве случаев охватывает поверхностные слои слизистой, а в некоторых случаях покровный и фовеольный эпителий, а также собственный слой слизистой оболочки; более редко, в некоторых участках инфильтрация распространялась более глубоко в подслизистый слой, что сопровождалось мукоидным отеком стенок кровеносных сосудов. Об интенсивности воспалительного процесса можно судить по степени лимфо-плазмоцитарной инфильтрации. Морфометрическое количественное определение лимфоцитов и плазмочитов показало, что хронический воспалительный процесс может быть выражен слабо, в средней степени, или носить резко выраженный характер. Соотношение лимфоцитов и моноцитов по сравнению с нормальными показателями возрастает при различных формах гастрита. Параллельно усугублению воспаления увеличивается число плазмочитов. Известно, что лимфоциты слизистой оболочки желудка являются источниками иммуноцитов, которые вырабатывают иммунобласты J, A, G. Также известно, что большинство лимфоцитов, находящихся в собственном слое слизистой оболочки, представлены T-лимфоцитами, среди которых отмечается преобладание T-хелперов над супрессорами, что обеспечивает активацию других иммунокомпетентных клеток и синтез иммуноглобулинов в случае стимуляции антигенами. В слизистой оболочке желудка можно выделить 4 типа лимфоидного скопления: I тип отличается скоплением небольшого количества лимфоцитов в базальной части слизистой желудка; при II типе формируются фолликулы овальной формы; при III типе возникают центры размножения в ответ на стимуляцию антигеном и при IV типе центры размножения полностью занимают фолликулы.

На нашем материале очень часто обнаруживались III и IV типы лимфоцитарной инфильтрации, что указывает на пользу антигенной стимуляции. В этих случаях отмечалась также плазмоцитарная инфильтрация, которая предположительно осуществляет синтез иммуноглобулинов и, в большинстве случаев, H. Pylori является антигеном.

Особенно следует отметить лимфоцитарную инфильтрацию эпителия желудка, точнее межэпителиальную лимфоцитарную инфильтрацию, которая довольно часто наблюдается в покровном эпителии слизистой желудка и эпителии, выстилающем ямки. Это явление имеет место почти всегда в различные сроки после ulcerорафии. Предполагается, что усиление инфильтрации эпителия свидетельствует об участии лимфоцитов в процессе пролиферации эпителия.

В участках пролиферации фовеального эпителия часто отмечается сосуществование внутри эпителиальных лимфоцитов. За последние годы установлено, что про-

лиферация эпителиоцитов может возрасти локально, в малой группе клеток, которые расположены над скоплением лимфоцитов. Именно в этих эпителиоцитах происходит экспрессия маркеров пролиферации Ki – 67 и факторов роста.

Второй значительный факт, который установлен нами в результате исследований, заключается в том, что в 60% случаев хронический поверхностный гастрит ассоциируется с H. Pylori. Примерно с такой же частотой встречаются и активные формы гастрита, что еще раз подтверждает значительную роль хеликобактерной колонизации в активизации хронического гастрита и развитии эрозии.

Третий значительный факт, который установлен нами в результате проведенного исследования, заключается в том, что в различные сроки после язвенной болезни, на фоне возникновения в слизистой оболочке желудка хронического воспаления и хеликобактерной колонизации, обнаруживается процесс нарушения обновления клеток. Общеизвестно, что желудок причисляется к лабильным тканям, для которых характерно постоянное клеточное обновление. Постоянство структуры определяется строгой координацией процессов пролиферации, дифференциации и апоптоза.

При любом повреждении слизистой оболочки происходит активация пролиферации, ускоряется клеточная миграция, что и способствует восстановлению ее структуры. В регуляции этих процессов большую роль играют кеилоны.

На нашем материале о нарушении процесса обновления клеток указывают углубление ямок, наличие плоского эпителия, или, наоборот, пролиферация фовеолярного эпителия и наличие незрелых клеток в эпителиальном пласте - все, что нарушает процесс нормального функционирования клеток и способствует процессу их перерождения.

Таким образом, на основании наших исследований можно заключить, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и различные ее осложнения, в том числе и перфорация, во всех случаях ассоциирована с антральным гастритом, который носит поверхностный характер. Отмечается хеликобактерная колонизация и повышается частота активации хронического гастрита, имеют место нарушения клеточной пролиферации и дифференциации, однако этот факт не является ведущим в картине гастрита.

Согласно нашим исследованиям, взаимосвязь хронического антрального гастрита и перфорации язвы двенадцатиперстной кишки очевидна. Однако, механизм указанной патогенетической связи трудно объяснить.

Вопрос о значении хронического гастрита в патогенезе язвенной болезни желудка рассматривался в первой половине прошедшего века и, несмотря на взаимоисключающие данные, исследователи единодушны в вопросе значимости гастрита в патогенезе язвенной болезни.

В тоже время, необходимо подчеркнуть значение вида и топографии гастрита. Например, известно, что антральный гастрит увеличивает риск язвообразования. За последние годы в патогенезе язвенной болезни большая роль отводится H Pylori и даже появилось название – "H Pylori – ассоциированная язвенная болезнь."

Если в настоящее время значение хронического гастрита и хеликобактерной инфекции в этиопатогенезе язвенной болезни желудка не вызывает сомнений, то применительно к язве двенадцатиперстной кишки данная взаимосвязь по сей день трудно объяснима. Однако, появившаяся за последнее время весьма аргументированная концепция [4], объясняет значение антрального гастрита и хеликобактерной инфекции в патогенезе язвы двенадцатиперстной кишки и осложнений основного заболевания. Вся трудность в расшифровке этой взаимосвязи заключается в том, что в двенадцатиперстной кишке язва образуется на слизистой оболочке, колонизацию которой, по ряду причин, не может осуществить H Pylori. В тоже время нами установлена возможность гастральной метаплазии слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки, при которой происходит замещение призматического эпителия энтероцитами, похожими на поверхностный эпителий желудка.

Для развития гастрической метаплазии необходим переход кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. При наличии "H Pylori – ассоциированный гастрит" происходит усиленная лимфоцитарная инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки желудка, которая, располагаясь на нейротрансмитерных рецепторах, усиливает моторную функцию желудка, что, в свою очередь, вызывает интенсивный переход кислого желудочного содержимого в 12 перстную кишку и, в конечном итоге, способствует гастрической метаплазии слизистой дуоденума.

## ЛИТЕРАТУРА

1. თ. ახმეტელი და თანაავტ. თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის პერფორაციის მკურნალობის საკითხისათვის. - თსსუ შრომათა კრებული. – 2000. - ტომი 36. - გვ. 28-32.
2. რ. ქუმციაშვილი. განმეორებითი ოპერაციები კუჭზე. – თ.: საბჭოთა საქართველო. – 1978. – გვ. 42-48.
3. Григорьев П.Я. и соавт. Руководство по гастроэнтерологии. – М.: 1997. - С. 460.
4. Долгушкин А.М. Особенности лечения перфорации гастродуоденальных язв // Клиническая хирургия. – 1993. - №9-10. – С. 20-21.
5. Жерлов Г.К. и соавт. Выбор радикальной операции у больных с ушитыми перфоративными гастродуоденальными яз-

вами // Хирургия. – 2005. – С. 18-2.

6. Кисляков В.А. Хирургическое лечение перфорации гастродуоденальных язв у лиц пожилого и старческого возраста: Автореф. дисс... канд. наук. – Астрахань: 1999.

7. Миралиев С.Р. Оптимизация хирургической тактики при прободных язвах желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дисс... канд. мед. наук – Душанбе: 1999.

8. Чхиквадзе Т.Ф. и соавт. Повторные операции после ушива-

вания перфоративных язв. - Материалы XIV международного съезда хирургов стран южного Кавказа – Тб.: 13-16 ноября 2003. – том 1.

9. Шафалинов В.А. Хирургическое лечение перфоративных гастродуоденальных язв у лиц молодого возраста: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М.: 2000.

10. Schiessel R. Noteingriffe bei gastroduodenalem ulcus // Chirurgie. – 1990. – N61. – P. 16-21.

## SUMMARY

### RESULTS OF THE MORPHOLOGICAL EXAMINATION OF STOMACH IN THE DIFFERENT TERMS AFTER STITCHING OF A PERFORATION DUODENAL ULCER

**Turmanidze G., Khardzeishvili O., Chkhikvadze T., Khazaradze D.**

*Department of Surgical Disease N 3, Tbilisi State Medical University*

Analyses of 184 cases of morphological examination of resected part of stomach in the different terms after stitching of a perforative duodenal ulcer is presented.

The authors confirm, that ulcerative disease of duodenum and it's various complications including perforation is associated with antrum gastritis in all cases, which has superficial character.

The authors are confirming that a gastric metaplasia of a

mucosa of duodenum assists to the helicobacterial colonization, which represents one of the main factors of an ulcer formation along with a fast transition of acid gastric contents into the duodenum.

The authors consider the gastric metaplasia as preulcerative pathological condition of duodenum.

**Key words:** perforative duodenal ulcer, antrum gastritis, ulcer formation.

## РЕЗЮМЕ

### РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕЛУДКА В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ УШИВАНИЯ ПЕРФОРАТИВНЫХ ДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВ

**Турманидзе Г.З., Хардзеишвили О.М., Чхиквадзе Т.Ф., Хазарадзе Д.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней №3*

В статье дается анализ 184-х случаев морфологического исследования резецированной части желудка в различные сроки после ушивания перфорированной дуоденальной язвы.

Авторы установили, что гастрическая метаплазия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки способствует хеликобактериальной колонизации, что, в свою очередь, является одним из весомых факторов язвооб-

разования, наряду с быстрым переходом кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Авторы статьи гастрическую метаплазию рассматривают как предязвенное патологическое состояние двенадцатиперстной кишки.

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

## СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Данелия Т.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии*

Проблема хирургической инфекции остается актуальной в мировом масштабе. Неуклонный прогресс медицинской науки не только не обеспечил какого-либо существенного прогресса в раскрытии этиопатогенеза гнойно-воспалительных заболеваний, а совершенно в ином свете представил “старые” проблемы в области хирургической инфектологии, решение которых требует интеграции специалистов самых различных областей [1,2,8].

Гнойно-воспалительные заболевания и осложнения поврежденных тканей лица и шеи, являются одним из приоритетных в челюстно-лицевой хирургии. Подверженные травмам открытые поверхности лица и шеи, обильно колонизированные самой разнообразной микрофлорой, непосредственный контакт с ротовой и носовой полостями, часто способствуют возникновению местных нагноений и системной воспалительной реакции. Хотя обильная васкуляризация челюстно-лицевой области обеспечивает хорошую местную защитную реакцию против инфекции, особенности анатомического строения фасциальных пространств, отсутствие глубоких фасций на лице, обильная лимфатическая сеть создают реальную угрозу быстрого распространения инфекции в сторону шеи, средостения или головного мозга. Помимо этого, высокий “госпитализм” инфекции в хирургических стационарах, палатах реанимации и интенсивной терапии и полирезистентность возбудителей к современным антибиотикам, в ряде случаев, превращают инфекцию челюстно-лицевой области в “жизнеугрожающую” [4,7,9].

Пути решения проблемы подавления инфекции и преодоления микробной резистентности, использования новых генераций антибиотиков нельзя считать оптимальными, т.к. они в полной мере не соответствуют филогенетически сформировавшимся механизмам антиинфекционной защиты организма, в которой иммунная система является доминирующей [3,5,6,10].

Целью исследования явилось определить степени эндогенной токсемии состояния иммунной системы у больных с тяжелой хирургической инфекцией челюстно-лицевой области. Оценить эффективность цитокинотерапии в комплексе лечения этих больных.

**Материал и методы.** Тип исследования – открытое проспективное исследование в течение 2000-2004 гг. Место

исследования – центральная клиника Тбилисского государственного университета, департамент челюстно-лицевой хирургии и критической медицины. Обследовано 30 больных с острым гнойно-воспалительным заболеванием челюстно-лицевой области, отнесенной нами к категории “жизнеугрожающей”. У 10-и пациентов отмечалось нагноение тяжелых повреждений мягких тканей лицевого скелета с проникновением в физиологические полости; у остальных 20-и больных были установлены распространенные флегмоны в области лица. Одонтогенное происхождение гнойного воспаления имело место у 25 пациентов, осложнение карбункула лица - у 3-х; у оставшихся двух непосредственная причина нагноения не была установлена. Критерием включения в группу обследования было обширное местное распространение инфекции в область внедрения, с тенденцией прогрессирования в сторону средостения (6), орбиты (8) или черепной полости (3). Генерализация инфекции в виде системного воспалительного ответа (СВО) была установлена у 17-и больных, сепсис - у 3-х (консенсус согласительной конференции АССР/SCCM, Чикаго, 1991). Маркерами гнойной интоксикации служили: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), показатели ALT, AST, щелочной фосфатазы, уменьшение фракции альбумина, нарастание билирубинемии, показатели лейкоцитоза, температурная реакция.

Из общего числа наблюдаемых больных были исключены пациенты, у которых имелись и другие установленные причины системной воспалительной реакции (СВР) или иммунодефицита.

В контрольной группе обследовали 15 больных, которым в комплекс лечения не включалась цитокинотерапия. Презентабельность в обеих группах была идентичной.

Исследования проводились в динамике - при поступлении пациента в стационар до начала антибиотикотерапии и иммунокоррекции и после завершения курса лечения.

Идентификация и изучение биологических свойств возбудителя инфекции проводилась по общепринятым методикам; чувствительность бактерий определяли ориентировочным диско-диффузным методом или методом серийных разведений согласно критериям ВОЗ "WHONET."

При поступлении пациентов в стационар, а затем на 2-3 и 8-12 сутки лечения в крови определяли следующие иммунологические параметры: количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций (активная фракция, хелперы, супрессоры, индекс иммунорегуляции), В - лимфоциты и иммуноглобулины G, M и A, а также фагоцитоз и интерферон.

Всем больным была проведена системная антибиотикотерапия. Препаратами выбора при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области (при отсутствии риск-факторов) являются ингибитор защищенные пенициллины и цефалоспорины I-II поколения. При проникновении повреждения в физиологические полости, одонтогенной этиологии нагноения, прогрессировании воспаления или верифицированном сепсисе применяли антибиотики III (редко IV) поколения с аминогликозидами и нитроимидазолами. С целью иммунокоррекции применяли системную цитокинотерапию рекомбинантным препаратом интерлейкина - ронколейкин-2, производства ООО "Биотех" Санкт-Петербург. Курс цитокинотерапии состоял из 3-4-х внутривенных капельных вливаний ронколейкина-2 в течение 4-5 часов в дозе 500 000 ед., растворенного в 500 мл физиологического раствора стабилизированного 8-10 мл 10% альбумина.

Результаты лечения оценивали по микробиологическим, биохимическим и клиническим критериям. Микробиологические критерии: эрадикация возбудителя, возможная эрадикация, персистенция, рецидив; клинические критерии – выздоровление, т.е. полное исчезновение местных или системных признаков воспаления, улучшение, хронизация процесса.

Биохимические критерии: тенденция нормализации или полная нормализация маркеров эндогенной токсемии (энзимная ферментопатия, показатели креатинина, мочевины, общего белка и альбумина) а также ЛПИИ.

Основными клиническими ориентирами положительной динамики лечения служили: прогрессивное уменьшение в течение 2-х дней или полное устранение признаков СВО ( $p < 90$ ,  $t < 38^{\circ}$ ,  $L < 12000$   $10^9/л$ ) и субъективных ощущений пациентов, местное исчезновение объективных признаков гнойного воспаления, отсутствие нагноения ушной раны, уменьшение отека и гиперемии, степени экссудации и ее серозный характер, уменьшение тяжести воспаления и наличия некротических тканей в ране (в фазе гидремии до 3-5 дней); появление грануляции (зернистость и розовая окраска), начало эпителизации краев. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием  $t$  критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных данных показал, что тяжелое гнойное воспаление в челюст-

но-лицевой области сопровождается формированием серьезного иммунодефицитного состояния. Почти во всех случаях выявлены характерные отклонения в иммунном статусе и его отрицательная динамика. Так, на фоне неизменного количества Т-лимфоцитов, достоверно снизился процент активной фракции этих клеток (23,2% при 32,5% в контроле,  $p < 0,02$ ); за счет незначительной динамики Т-хелперов и Т-супрессоров, достоверно понизился индекс иммунорегуляции (1,85 при 2,51 в контроле,  $p < 0,05$ ).

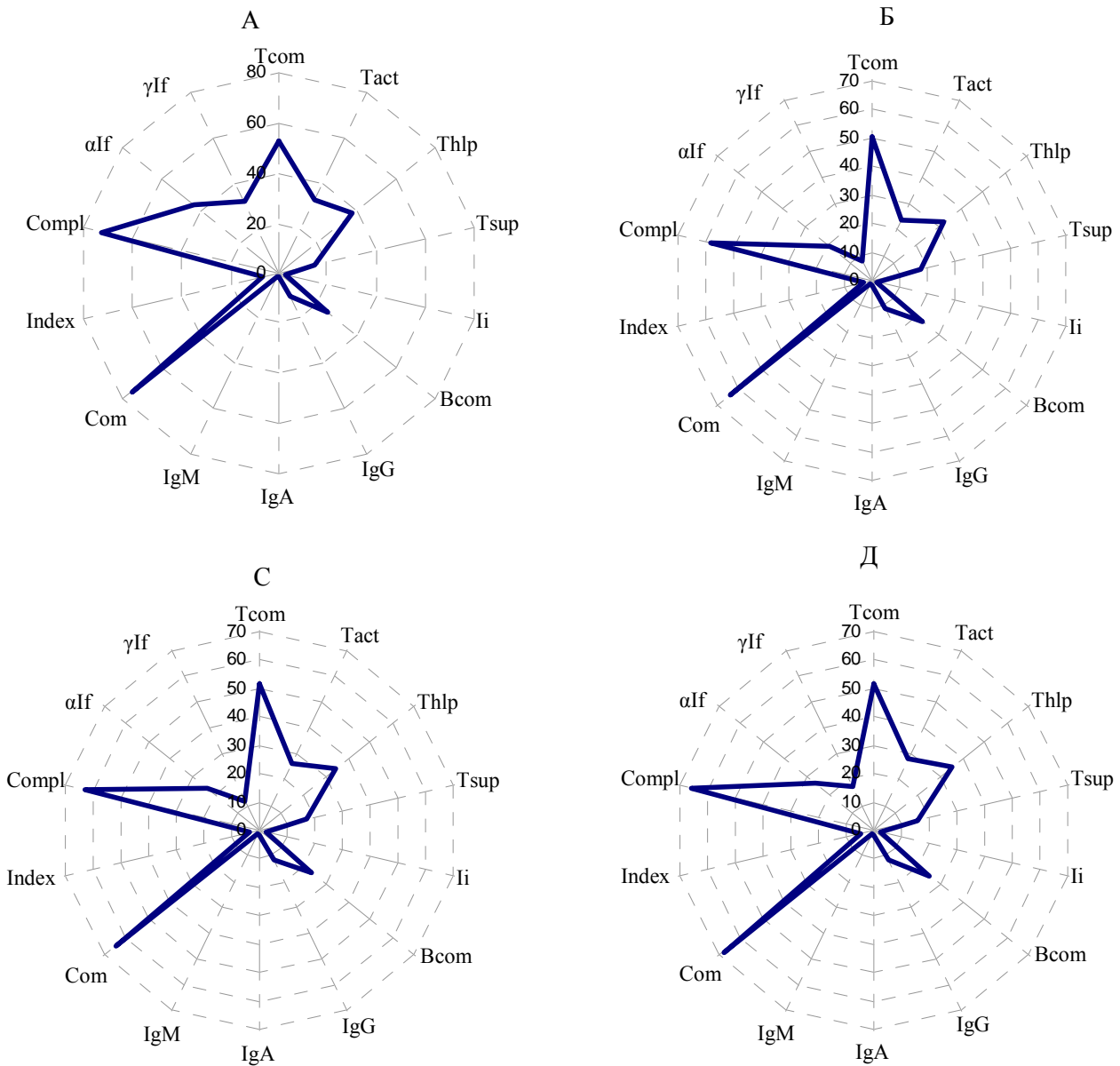
Серьезному угнетению подверглась система интерферона: активность альфа – IF снизилась до 19,6 ед/мл (43,4 ед. в контроле,  $p < 0,001$ ) и активность гамма – IF до 7,5 ед/мл (31,8 ед. в контроле,  $p < 0,001$ ).

При повреждениях челюстно-лицевой области с возникновением гнойного воспаления, снизились также все три показателя фагоцитарной активности нейтрофилов: фагоцитарный индекс - до 63,5%, индекс общего фагоцитоза - до 2,6% и завершенность фагоцитоза - до 58,2%. На этом фоне минимальными оказались сдвиги В-клеточного звена иммунитета.

В послеоперационном периоде у больных основной группы происходило постепенное улучшение (тенденция к нормализации) всех изучаемых параметров, хотя интенсивность этой динамики зависела от тяжести заболевания и исходных иммунологических показателей. Следует отметить, что сдвиги иммунологических параметров во всех случаях коррелировали с тяжестью течения послеоперационного периода. В первые же дни после хирургического вмешательства, в основной группе (иммунокоррекция) зафиксирована более активная иммунологическая динамика, по сравнению с контрольной (различия оказались характерными в особенности для активной фракции Т-лимфоцитов и индекса иммунорегуляции).

Положительная динамика показателей иммунного статуса организма коррелировала с улучшением состояния больного; именно у этих больных зафиксировано полное излечение, в среднем, на  $3,5 \pm 0,2$  дней раньше, чем в контрольной группе. Основным ориентиром положительной динамики являются: урегулирование стандартных параметров СВО, что позволило применить отсроченные швы на рану на 3-5 сутки.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что тяжелые гнойно-септические заболевания челюстно-лицевой области с явлениями системного воспаления приводят к резкому нарушению иммунного статуса организма преимущественно в виде отклонений функции антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, моноцитов); нарушается антигенспецифический иммунный ответ ( $CD4+$ ,  $CD8+$ ); страдает продукция защитных иммуноглобулинов В клетками.



A - норма; Б - при поступлении; С - 3-5 сутки; Д - 8-12 сутки

*Диаграмма. Изменения иммунограммы при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области*

Степень нарушений иммунного статуса коррелирует с тяжестью эндогенной токсемии и сопровождается повышением уровня креатинина, мочевины в крови, АЛТ, АСТ, понижением альбуминной фракции общего белка сыворотки.

Цитокиноterapia ронколейкином-2 характеризуется не только коррекцией показателей иммунного статуса организма, но и явным уменьшением степени интоксикации. Системная антибиотикотерапия в сочетании с цитокиноtherapiей синергично влияет на течение тяже-

лой хирургической инфекции челюстно-лицевой области. Каких-либо серьезных побочных явлений при цитокиноtherapiи мы не наблюдали.

Практическая ценность полученных нами данных заключается в том, что иммунологические показатели можно использовать не только для дополнительной оценки течения послеоперационного периода, но также для прогнозирования результатов лечения. Факт прогностической ценности иммунологических параметров подтвердился при последующем обследовании боль-

ных (8-12 день). В эти сроки четко зафиксирована заметная иммуотропность ронколейкина в исследуемой группе, когда все показатели (кроме интерферона) почти полностью приблизились к контрольному уровню.

Как известно, цитокины этой группы, наряду с усилением неспецифических механизмов противoinфекционной защиты эффективно стимулируют развитие специфического иммунного ответа и активируют репаративные процессы в поврежденных тканях. Кроме того, являясь функционально активными иммунорегуляторными факторами, цитокины не требуют значительного времени для реализации своего эффекта, что чрезвычайно важно при оказании неотложной медицинской помощи. Полученные нами данные указывают на перспективность использования ронколейкина в практической медицине и, в частности, челюстно-лицевой хирургии, что диктует необходимость продолжения исследований по оценке его эффективности и при других хирургических патологиях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова Н.А., Лимяпников С.А. Инфекции кожи и подкожной клетчатки // В кн. "Хирургические инфекции" под редакцией М.А. Ерюхина и соавт. – Питер: 2003. – С. 379-408.
2. Гостишев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии // В кн. "Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. Методические рекомендации". – М.: "Универсум паблишинг". - 1997. - С. 2-11.
3. Димитриева Н.В., Петухова И.Н. Антибиотикопрофилактика послеоперационных осложнений у онкологических больных // Клиническая антимикробная химиотерапия. – 1999. - т. 1. - N1. – P. 12-17.
4. Дурново Е.А. Развитие синдрома эндогенной интоксикации у больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями тканей челюстно-лицевой области и шей. - Нижний Новгород. - 2002. - С. 25.
5. Ронколейкин в иммунопрофилактике постхирургических инфекций // Пособие для врачей. – Новосибирск: 2005.
6. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление 2002. – Т 1. - N1. – С. 38-45.
7. Шаргородский А.Г. Воспалительные заболевания тканей челюстно-лицевой области и шей. – М.: 2001. - С. 271-2.
8. Harries S.A., Menzies D. Antimicrobial Prophylaxis in General Surgery // In: Managenemt of Bacterial Infection. Part 1, Surgical Infections. - Current Medical Literature Ltd. – London: 1995.- P. 14-18.
9. Kassan A.H., Lalloo R., Kariem G. Retrospective Analyses of Gunshot Injuries to the Maxillo-Facial Region // SADJ. – 2000. – N 55(7). – P. 359-63.
10. Lohde E., Muller S., Luck M., et al. Analysis of Risk Factors for Postoperative Infectious Complications // Proc/ 18<sup>th</sup> Int. Congress "Recent Advances in Chemotherapy" – Stockholm. – Sweden. - 1993. - P. 728-729.

#### SUMMARY

#### STATUS OF IMMUNE RESPONSE AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION DURING THE SEVERE SURGICAL INFECTIONS OF THE MAXILLO-FACIAL REGION

**Danelia T.**

*Department of the Surgical Stomatology, Tbilisi State Medical University*

The study of the immune status of the 30 patients with suppurative-septic diseases of the maxillo-facial region reveal the marked changes such as the deviation of the functions of antigen-presenting cells (macrophages, monocytes). The antigen specific immune-response system is disturbed as well (CD4+, CD8+); the production of the protective immune globulins (B cells) is abnormal. The serious suppression of interferon system occurs (suppression of the activities of  $INF\alpha$  and  $INF\gamma$ ). The cytokine therapy using the Ronkoleukine, in association with systemic antibacterial therapy (patients with the severe forms of surgical infection of maxillo-facial region) during the 10-12 days markedly improve deviation of the immune status. It diminishes the degree of the endogen toxemia and reduces the time of recovery.

**Key words:** suppurative-septic disease, maxillo-facial region, immune response.

#### РЕЗЮМЕ

#### СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

**Данелия Т.Р.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургической стоматологии*

Изучение иммунного статуса при гнойно-септических заболеваниях челюстно-лицевой области у 30 больных выявило серьезные нарушения, в основном, в виде отклонений в функции антигенпрезентирующих клеток (макрофагов, моноцитов); нарушается антигенспецифический иммунный ответ (CD 4+, CD8+), страдает продукция защитных иммуноглобулинов в клетками. Серьезному угнетению подвергается система интерферона в виде подавления активности альфа – IF и гамма IF. Цитокинотерапия ронколейкином в комбинации с системной антибиотикотерапией у больных с тяжелой хирургической инфекцией челюстно-лицевой области на 10-12 день явно корригирует отклонения в иммунном статусе, снижает степень эндогенной токсемии и уменьшает сроки выздоровления.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.М. Гвенетадзе*

## РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММЕ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ

Хонелидзе Н.Л., Цагарейшвили Г.Г., Коява М.А., Осидзе К.Р.

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

Ультразвуковое сканирование в последние годы занимает значительное место в комплексной диагностике заболеваний внутренних половых органов женщин.

Интенсивное внедрение метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) в клиническую практику лечения бесплодия обусловило необходимость разработки надежных методов контроля ответа яичников на применение гонадотропных гормонов для стимуляции суперовуляции.

Циклические гормональные изменения, связанные с ростом фолликула, овуляцией и развитием желтого тела, оказывают влияние на морфофункциональное состояние эндометрия и проявляются в чередовании пролиферативной и секреторной стадий. Морфофункциональные процессы в эндометрии сопровождаются комплексом сложных биохимических реакций, под воздействием которых происходит изменение толщины эндометрия и характеристик его акустического импеданса.

Объективная интерпретация ультразвуковых характеристик эндометрия (толщина, структура) в его истинном состоянии (степень зрелости и готовность к имплантации эмбриона) является одним из важнейших факторов для определения, так называемого, “окна имплантации” у человека. Определение временных границ “окна имплантации” имеет огромное практическое значение в программах вспомогательных репродуктивных технологий в целях оптимизации времени переноса эмбриона и наступления беременности. Толщина эндометрия имеет прогностическое значение для оценки исходов ЭКО в естественных и стимулированных циклах. Наибольшая толщина эндометрия регистрируется в предовуляционный период, и большинство авторов [3,5,8,9] отмечает корреляцию толщины эндометрия с частотой наступления беременности. Однако существует мнение, что данный показатель не имеет никакого значения для имплантации эмбриона [1,3,4].

Выявлено [5,6], что с 3+2,20 дня (аспирации ооцитов) ежедневный рост эндометрия составляет 0,5 мм; в течение лютеиновой фазы цикла рост эндометрия линейно замедляется и составляет в среднем 0,1 мм в день до 11-го дня после аспирации ооцитов.

Авторы показали [9,10] что у пациенток, подвергшихся процедуре ЭКО с применением для стимуляции суперовуляции в сочетании с 2 мг кломифена, ежедневный прирост толщины эндометрия в 1-й день (за один день до аспирации ооцитов) был больше у женщин, у которых процедуры ЭКО закончились наступлением беременности, чем у женщин с отрицательным исходом.

Аналогичные данные получены другими авторами при измерении толщины эндометрия перед введением разрешающей дозы хорионического гонадотропина (ХГ) или на следующий день после его введения (после стимуляции пергоналом) [5-7].

При сравнении средней толщины эндометрия в день 0 (день введения ХГ и/или за 2 дня до предполагаемой овуляции) выявлены существенные различия между средней толщиной эндометрия в циклах с применением стимуляции суперовуляции ( $8,9 \pm 2,0$  против  $10,6 \pm 2,5$  мм,  $p=0,01$ ) [6]. По данным этих же авторов, средняя толщина эндометрия при различных протоколах стимуляции суперовуляции у женщин при наступившей у них беременности находится в диапазоне 8,0-11,9 мм, а у женщин, у которых беременность не развилась – в диапазоне 7,1-10,8 мм.

Dickey [2] и соавторы также наблюдали высокую частоту наступления беременности в циклах ЭКО, когда толщина эндометрия находилась в диапазоне 9-13 мм.

Предложен ряд характеристик, на основе которых построены классификации ультразвуковых типов эндометрия в различные дни менструального цикла.

Приведенные данные позволяют заключить, что толщина эндометрия может использоваться как объективный прогностический критерий в программе вспомогательной репродукции, но его практическая значимость требует дальнейшего изучения.

Применение современных ультразвуковых приборов позволяет не только оценить толщину эндометрия, но и дать его точную качественную характеристику, оценить его ультразвуковую структуру.



Существует несколько классификаций, характеризующих ультразвуковую структуру эндометрия. Ряд авторов предлагают использовать четыре основных типа эхограмм и/или степени развития эндометрия, оцененного при помощи ультразвукового сканирования. В более поздних работах рассматриваются только два типа ультразвуковой структуры эндометрия [5,8]: гомогенный - гиперэхогенный или изоэхогенный эндометрий и миометрий с многослойной (тройная линия) эхоструктурой - состоит из видимой внешней и центральной гиперэхогенной линий и внутренней гипозоногенной или анэхогенной области.

В. Welker и соавт. [7] одними из первых предложили использовать характеристики структуры эндометрия для прогноза имплантации эмбриона при проведении процедуры ЭКО. Ультразвуковая характеристика эндометрия "низкого качества" описана как М-эхо с полностью гомогенной, гиперэхогенной структурой без центральной эхогенной линии, которая сопровождалась неудачными попытками достичь беременности при ЭКО. Однако, по мнению других [8,9] авторов, присутствие этих признаков не является показателем процессов, происходящих в эндометрии и не препятствует возможности имплантации эмбриона и развитию беременности. Считается, что "тройная линия" (многослойная) является позитивным ультразвуковым параметром, отражающим нормальную трансформацию эндометрия, и при такой ультразвуковой характеристике структуры эндометрия чаще наступает беременность в циклах ЭКО.

В естественных циклах, когда перенос эмбрионов осуществляется без предварительной индукции овуляции и используются размноженные эмбрионы, ряд авторов при оценке структуры эндометрия в день овуляции не выявили статистически достоверных различий у женщин при наступившей у них беременности и у небеременных женщин, тогда как в работах, выполненных позднее, в аналогичных циклах ЭКО выявлена отчетливая корреляция между ультразвуковой характеристикой структуры эндометрия и исходами ЭКО [4,7,9,10,15]. В литературе нет однозначных данных о прогностическом значении оценки ультразвуковой структуры эндометрия перед введением разрешенной дозы ХГ или на следующий день после его введения в стимулированных циклах ЭКО. Ряд авторов [1,4,8] выявили достоверные различия в структуре эндометрия у женщин при наступившей беременности и при неэффективных попытках ЭКО, однако другие [1,2,5] исследователи нашли, что эти различия статистически недостоверны.

По результатам наших исследований толщина эндометрия имеет достаточно позитивный прогностический индекс для оценки вероятности наступления беременности, является высокоинформативным критерием для

принятия решения о завершении индукции супероуляции и введения ХГ, следовательно, вносит существенный вклад в оптимизацию процедуры ЭКО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abdalla H., Bruoks A.A., Johnson M.R. et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? // Human Reprod. – 1994. - N9. - P. 363-365.
2. Dickey E.P., Ovar T.T., Taylor S.N. et al. Relationship of biochemical pregnancy to preovulatory endometrial // Human Reprod. – 1992. - N7. - P. 418-421.
3. Kovacs P., Matyas S., Boda K., Kaali S.G. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome // Hum Reprod. – 2003. – N 18(11). – P. 2337-41.
4. Liu H.M., Xing F.G., Chen S.L., Li H. Predictive value of endometrial ultrasonography and age for the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2005. – N 25(5). – P. 570-2.
5. Ficher C., Krampf E., Riechet Y. et al. The relevance of endometrial thickness and echo patterns for the success of "in vitro" fertilization evaluated in 148 patients // J. Assist Reprod. Genet. – 1993. - N10. – P. 223-227.
6. Friedler S., Tanas Y., Reubinoff B.E. et al. The role of endometrial thickness in conception and nonconception cryopreserved - thawed embryo transfer during natural cycles. - Presented of the ESHRE Workshop on Regulation of Fertility. – Jerusalem: 1994. – P. 27-31.
7. Jarvela I.Y., Sladkevicius P., Kelly S., Ojha K., Campbell S., Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization // Obstet Gynecol. – 2003. – N 102(4). - P. 816-22.
8. Hung Yu Ng E., Chi Wai Chan. Effect of pituitary downregulation on antral follicle count, ovarian volume and stromal blood flow measured by three-dimensional ultrasound with power Doppler prior to ovarian stimulation // Hum Reprod. – 2004. - N9 - P. 234-239.
9. Pan H.A., Wu M.H., Cheng Y.C., Wu L.H., Chang F.M. Quantification of ovarian stromal Doppler signals in poor responders undergoing in vitro fertilization with three-dimensional power Doppler ultrasonography // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – N 190(2). – P. 338-44.
10. Quintero R.B., Sharara F.I., Milki A.A. Successful pregnancies in the setting of exaggerated endometrial thickness // Fertil Steril. – 2004. – N 82(1). – P. 215-7.
11. Rashidi B.H., Sadeglu M., Jafarabadi M., Tehrani Nejad E.S. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol. – 2005. – v. 1. – N 20(2). – P. 179-84.
12. Sher G., Herbert C., Maassarani G. et al. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing "in vitro" fertilization and embryo transfer (IVF/ET) // Human Reprod. – 2001. - N6. – P. 232-237.
13. Ueno J., Ochninger S., Brysk R.C. et al. Ultrasonographic appearance of the endometrium in natural and stimulated "in vitro" fertilization cycles and its correlation with outcome // Human Reprod. – 2001. – N6. – P. 901-904.
14. Welker B.J., Gembruch U., Diedrich K. et al. Transvaginal sonography of the endometrium during ovum picks up in stimulated cycles for "in vitro" fertilization // J. Ultrasound

Med. – 2002. – P. 549-553.

15. Zhang X., Chen C.H., Confino E., Barnes R., Milad M., Kazer R.R. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer // Fertil Steril. – 2005. – N 83(2). – P. 336-40.

## SUMMARY

### THE ROLE OF ULTRASOUND SCANNING OF ENDOMETRIUM IN THE SUPEROVULATION STIMULATION PROGRAM DURING IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER

**Khonelidze N., Tsagareishvili G., Koiava M., Osidze K.**

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

The intensive introduction of in vitro fertilization and embryo transfer into the clinical practice of sterility treatment

has conditioned the necessity of developing reliable methods of control of the response of ovaries to the application of gonadotropic hormones for stimulating superovulation.

There is not sufficient data about prognostic value of ultrasound scanning of structure of endometrium before or after the day of HCG administration in IVF cycles. Several authors have revealed differences in endometrial structure between the women with or without pregnancy.

According to the results of our studies, the endometrium thickness has a rather positive prognostic index for evaluating the possibility of the occurrence of pregnancy. Therefore, it is a highly informative ultrasound criterion for making a decision of the completion of superovulation induction and introduction of the embryo transfer and, consequently, makes an important contribution to the in vitro fertilization procedure optimization.

**Key words:** endometrium, ultrasound, hCG, IVF, ET, infertility.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ПРОГРАММЕ СТИМУЛЯЦИИ СУПЕРОВУЛЯЦИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНОВ

**Хонелидзе Н.Л., Цагаришвили Г.Г., Коява М.А., Осидзе К.Р.**

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

Интенсивное внедрение метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) в клиническую практику лечения бесплодия обусловило необходимость разработки надежных методов контроля ответа яичников на применение гонадотропных гормонов для стимуляции суперовуляции.

В литературе нет однозначных данных о прогностическом значении оценки ультразвуковой структуры эндометрия перед введением разрешенной дозы хорионического гонадотропина (ХГ) или на следующий день после его введения в стимулированных циклах ЭКО. Ряд авторов выявили достоверные различия в структуре эндометрия у женщин при наступившей беременности и при неэффективных попытках ЭКО, однако другие исследо-

ватели нашли, что эти различия статистически недостоверны.

По результатам наших исследований толщина эндометрия имеет достаточно позитивный прогностический индекс для оценки вероятности наступления беременности, является высокоинформативным критерием для принятия решения о завершении индукции суперовуляции и введения ХГ, следовательно, вносит существенный вклад в оптимизацию процедуры ЭКО. Считаем, что “тройная линия” (многослойная) является позитивным ультразвуковым параметром, отражающим нормальную трансформацию эндометрия, и при такой ультразвуковой характеристике структуры эндометрия чаще наступает беременность в циклах ЭКО.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.В. Майсарадзе*

## НЕУДАЧИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И МАТЕРИНСКАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Джанджгава Ж.Г., Бицадзе В.О.

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии  
медико-профилактического факультета*

С начала 90-х годов XX столетия, с открытием наиболее распространенных наследственных тромбофилий, активно ведутся исследования, направленные на определение их роли не только в патогенезе тромбозов, тромбофилических осложнений, но и при синдроме потери плода, неудачах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), гестозах, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [5,9].

Многочисленные исследования показали повышенный уровень антифосфолипидных антител (АФА) у женщин с бесплодием. Авторы ряда исследований предполагают влияние АФА на исход ЭКО [7,10,13].

Некоторые авторы [1,4] считают, что тромбофилия является постоянно персистирующим фактором у женщин с генетической тромбофилией или антифосфолипидным синдромом (АФС), ее первые проявления расцениваются как дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация. По данным литературы [2], значимым фактором, влияющим на результаты ЭКО, является АФС, диагностированный у каждой третьей пациентки с ЭКО, не завершившимся развитием беременности.

АФА многосторонне, прямо или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбриональные стадии [8,11,12,14]. Согласно данным литературы [3,4,7], гибель эмбриона/плода у женщин с АФА, которым не проведено лечение, составляет 80-95%. В настоящее время большинство репродуктивных нарушений (привычное невынашивание беременности, бесплодие, безрезультатное ЭКО) связано с присутствием АФА. Предполагается возможная этиологическая роль АФА в генезе бесплодия и привычного выкидыша, препятствующая развитию цитотрофобласта в синцитиотрофобласте на ранних сроках беременности [14].

Наличие генетических форм тромбофилий, их сочетание с АФС, однонаправленность действия различных форм тромбофилий могут являться причиной клинически недиагностированных ранних презембриональных потерь [6].

Вышеизложенное диктует необходимость уделять особое внимание подготовке женщин с бесплодием к проведению ЭКО.

Целью данного исследования явилась разработка принципов подготовки к экстракорпоральному оплодотворению пациенток с бесплодием и тромбофилией и ведения гестационного процесса.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 75 пациенток с бесплодием I и II (неясного генеза), в возрасте от 24-45 лет. Они были разделены на 2 группы: I группу составили 55 пациенток, которые были подразделены на 2 подгруппы: Ia подгруппа (n=38) – с неудачами ЭКО в анамнезе (одна и более неудачных попыток ЭКО, число попыток составило от 1 до 9), Ib подгруппа (n=17) – с бесплодием I и II (неясного генеза) без ЭКО в анамнезе. II группу – составили 20 (что составило 36,4% от общего числа обратившихся пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе) беременных женщин после программы ЭКО, которые были обследованы и консультированы в фертильном цикле и велись до конца беременности. Группу сравнения составили 30 беременных после ЭКО (мужской фактор). Контрольную группу составили 50 беременных с физиологическим течением беременности. Из исследования были исключены женщины с хромосомными aberrациями, анатомическими дефектами и выраженными эндокринными нарушениями. В группе женщин с неудачами ЭКО был исключен также мужской фактор бесплодия.

Проводились следующие лабораторные исследования: исследование системы гемостаза, выявление генетических форм тромбофилий методом полимеразной цепной реакции (9 параметров: мутации MTHFR C677T, протромбина (G20210A), V фактора Лейдена, полиморфизм PAI, полиморфизм в гене гликопротеина Gr-Ia, Gr-IIIa, полиморфизм в гене ангиотензиногена, рецептора ангиотензина II-1 типа (ATGR1), ангиотензинпревращающего фермента, полиморфизм в гене фибриногена, тканевого активатора плазминогена); определяли концентрации АФА и кофакторов в плазме крови, циркуляцию молекулярных маркеров тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2), Д-димер. Материал обрабатывался методом вариационной статистики и корреляционного анализа на пер-

сональном компьютере Pentium с использованием программного продукта "Биостат".

**Результаты и их обсуждение.** У всех женщин I и II групп, в анамнезе отмечались акушеро-гинекологические патологии: внематочная беременность, синдром потери плода – преембрионические потери, ранние выкидыши (1 и более выкидышей, неразвивающаяся беременность в сроке до 12 недель) и поздние выкидыши.

Весьма интересными оказались результаты анализа репродуктивной функции ближайших родственников исследуемых (мать, бабушка, сестра), а также двоюродных родственников, у которых достаточно часто имели место самопроизвольные выкидыши, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, мертворожденные или маловесные дети. Синдром потери плода имел место у родственниц пациенток в 48,9% случаев, а тяжелые формы гестоза – в 15% случаев. У пациенток с бесплодием I или II и неудачами ЭКО был выявлен наиболее высокий процент отягощенного семейного тромботического анамнеза - 63,9%, а семейный акушерский анамнез был отягощен у 30,80%.

Среди причин мультигенной тромбофилии у пациенток с бесплодием I или II (неясного генеза) и неудачами ЭКО доминировали полиморфизмы генов, вызывающие эндогенный гипофибринолиз и нарушение синхронизации процессов фибринолиза и фибринообразования (РАI-1, тканевого активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора GrIa, фибриногена и ангиотензинпревращающего фермента) в процессе имплантации плодного яйца. При этом полиморфизм РАI-1 выявлен у 69,1%. Полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена отмечался у 60,0%; полиморфизм "807 G/T" тромбоцитарного рецептора GrIa в гене фибриногена – у 41,8%; полиморфизм "I/D" в гене ангиотензинпревращающего фермента - у 25,5% пациенток.

Примечателен также тот факт, что полиморфизм гена РАI-1, полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена, комбинированно выявлен у 29 (52,7%). А полиморфизм гена РАI-1, полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена и полиморфизм гена фибриногена "455 G/A" обнаружены у 14 (25,4%) (таблица).

Таблица. Частота циркуляции комбинированных форм тромбофилии у исследованных женщин

| Комбинированные формы (приобретенные и генетические) тромбофилии | Группы женщин   |       |                  |       |                  |       |                  |     |                             |   |                            |   |
|--|-----------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-----|-----------------------------|---|----------------------------|---|
|  | I группа (n=55) |       |                  |       |                  |       | II группа (n=20) |     | III группа сравнения (n=30) |   | контрольная группа (n=150) |   |
|  | Ia+Ib (n=55)    |       | Ia группа (n=38) |       | Ib группа (n=17) |       |                  |     |                             |   |                            |   |
|  | абс.            | %     | абс.             | %     | абс.             | %     | абс.             | %   | абс.                        | % | абс.                       | % |
| полиморфизм РАI-1 ТПА  | 29              | 52,7% | 19               | 50%   | 10               | 58,8% | 6                | 30% | -                           | - | -                          | - |
| РАI-1+ТПА+полиморфизм фибриногена                                | 17              | 30,9% | 13               | 34,2% | 4                | 23,5% | 3                | 15% | -                           | - | -                          | - |
| РАI-1+полиморфизм фибриногена                                    | 14              | 25,4% | 10               | 26,3% | 4                | 23,5% | 3                | 15% | -                           | - | -                          | - |
| полиморфизм РАI-1+АФА+ТПА+фибриногена                            | 12              | 21,9% | 10               | 26,3% | 2                | 11,8% | -                | -   | -                           | - | -                          | - |

При подготовке пациенток с бесплодием с повторными неудачами ЭКО и тромбофилиями к программе ЭКО подключалась дифференцированная противотромботическая профилактика в зависимости от причин тромбофилии и степени ее выраженности. А также гирудотерапия в течение 1,5 месяца до программы ЭКО. В качестве антитромботической терапии мы применяли низкомолекулярный гепарин – фраксипарин или фраксипарин-форте, доза которого колебалась в пределах от 0,3-0,9 мл/кг п/к в сутки, начиная с фертильного цикла, а именно, в процессе стимуляции овуляции, отменялась за сутки до планируемой пункции и спустя 12 ча-

сов после подсадки эмбрионов возобновлялась. Параллельно назначались мини дозы аспирина (кардио-магнил или тромбоас), 50-75 мг 1 раз в сутки с фертильного цикла в зависимости от агрегационной активности тромбоцитов. Всем женщинам назначалась витаминотерапия, полиненасыщенная жирная кислота (омега-3) и антиоксидантная терапия. В случае обнаружения MTHFR C667T, дополнительно, в обязательном порядке назначалась фолиевая кислота 4мг/сутки, а также витамины группы В. Фраксипарин применялся на протяжении всей беременности, за сутки до родов или операции кесарева сечения препарат отменялся. Спустя 8 часов

после родов или операции кесарева сечения терапия возобновлялась и проводилась в течение 10 дней. Контролем эффективности антитромботической терапии являлись маркеры тромбинемии и фибринообразования (ТАТ, F1+2, D-dimer).

В результате проведенного лечения после программы ЭКО беременность наступила у 20 (36,4%) женщин из 55.

Таким образом, патогенетически обоснованная адекватная профилактика с использованием методов гирудотерапии и низкомолекулярного гепарина, витаминов и антиоксидантов у пациенток с бесплодием (неясного генеза) и повторными неудачами ЭКО позволила улучшить эффективность ЭКО на 36,4% (20 пациенток из 55).

С нашей точки зрения, новая эра понимания этиопатогенеза бесплодия и неудач ЭКО (в том числе преембрионических потерь беременности – после ЭКО) началась с открытия новых наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических дефектов гемостаза тромбофилического характера и антифосфолипидного синдрома, а также установлении роли тромбофилии в патологии процессов имплантации плодного яйца, плацентации и более поздних нарушений маточно-плацентарной перфузии.

Вышеизложенное подтверждается нашими исследованиями. Согласно нашим данным, тромбофилия как сложный интегральный фактор неудачи ЭКО, с нашей точки зрения, была обнаружена у 90% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. Среди пациенток с беременностью после ЭКО (мужской фактор) – группа сравнения, тромбофилия была выявлена у 30%, в то время как в контрольной группе беременных с физиологическим течением беременности – у 26% ( $p < 0,05$ ). Полиморфизм гена PAI-1 обнаружен в I группе в 69,1% случаев, во II группе был равен 35%, в группе сравнения – в 10%, а в контрольной группе беременных с физиологическим течением беременности – только в 8% ( $p < 0,05$ ). Повышенный уровень PAI-1, а также наличие полиморфизма гена PAI-1, усугубляют нарушения в системе фибринолиза и являются причиной бесплодия и ранних преембрионических и эмбрионических потерь.

У пациенток с бесплодием неясного генеза и неудачами ЭКО, при исключении всех других возможных причин бесплодия и неудач ЭКО, необходимо проведение обследования на наличие скрытой тромбофилии, поскольку “бесплодие” в таких случаях может быть обусловлено ранними преембрионическими потерями вследствие дефектов имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Применение контролируемого низкомолекулярного гепарина, использованного с учетом уровней молекулярной тромбофилии, гирудотерапии, антиоксидантной терапии и витаминотерапии существенно повышает эффективность ЭКО и обеспечивает профилактику осложненного течения беременности у пациенток с бесплодием (неясного генеза) и повторными неудачами ЭКО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Макацария А.Д. Молекулярные механизмы тромбофилии как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. - Материалы VI Российского Форума “Мать и дитя”. – М.: 2004. – С. 29-30.
2. Зосимовский А.Ю. Влияние иммуноморфологических факторов на эффективность ЭКО: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – М.: 1997.
3. Крепенко Л.В., Егорова А.Е. Антифосфолипидный синдром в генезе невынашивания беременности // Проб. Репрод. – 2002. – в. 8. - N4. – Р. 37-40.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: “Триада-Х”. - 2003.
5. Макацария А.Д., Киселева-Романова Е.А. и др. Тромболические состояния в акушерской и гинекологической практике. - Матер. научн. форума “Новые технологии в акушерстве и гинекологии”. - М.: 1999. – 24 с.
6. Пшеничникова Т.Б., Макацария А.Д. Клиническое значение выявления генетической формы тромбофилии и антифосфолипидных антител у женщин с бесплодием, метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников. - Материалы IV Российского Форума “Мать и дитя”. – М.: 2004. – С. 454-457.
7. Dmowski W.P., Rana N. et al The effect of endometriosis, its stage and activity and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. Fertil Steril // 1995. – N 63(3). – P. 555-562.
8. Egbase P.E., Sharhan Al. M. et al. Antiphospholipid antibodies in infertile couples with two consecutive miscarriages after in-vitro fertilization and embryo transfer // Human Reproduction. – 1999. – N 14(6). – P. 1483-1486.
9. Genievskaya M., Makatsaria A. Low molecular weight heparin (Fraxiparine) as longterm single agent therapy in pregnant with antiphospholipid syndrome 16-th Congress on thrombosis and haemostasis. – Porto: 2000.
10. Geva E., Yaron Y. et al. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in Vitro fertilization // Fertil Steril. – 1994. – N 62(4). – P. 802-806.
11. Kaider B.D., Price D.E. et al. Antiphospholipid antibody prevalence in patients with IVF failure // Am. J. Reprod. Immunol. – 1996. – N 35(4). – P. 388-393.
12. Kutteh W.H., Yetman D.L. et al. Effect of antiphospholipid in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin // Hum. Reprpd. – 1997. – N 12(6). – P. 1171-1175.
13. Sher G., Fisch J., Maassarani G., Matzer W. et al. Antibodies to phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine are associated with increased natural killer cell activity in non-male factor infertility patients // Human Reproduction. – 2000. – N 15(9). – P.1931-1936.

## SUMMARY

### IVF FAILURES: MATERNAL THROMBOPHILIA AS A POSSIBLE CAUSE

Janjgava Zh., Bitsadze V.

*Department of Obstetrics and Gynecology and Laboratory of Clinical Hemostasiology,  
Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia*

It is studied the association between thrombophilia and failure to achieve pregnancy after IVF. The study group included 55 patients aged 24-45 years, with history of infertility I and II (unexplained genesis). 38 women were with a history of IVF failures and 17 - without such history. The comparison group consisted of 30 women pregnant after IVF (male factor). The control group was comprised of 50 patients with physiological course of pregnancy. In the study group thrombophilia was verified in 90% of cases; in the group of comparison - 30%; in control group - 26% ( $p<0,05$ ). In the study group the multigenic defects were verified in 90% of cases. The polymorphism of PAI-1 was found in 69% women with a history of IVF failures and in

35% in group without the history of IVF failures. In the group of comparison polymorphism was found in 10% of women and in control group –8% ( $p<0,05$ ). In the study group differential antibiotic prophylaxis was conducted with the result of 36,4% viable pregnancy (20 women of 55). The endpoint for success was a live birth. These data suggest that inherited thrombophilia may play a role in the etiology of IVF failures. The differential antibiotic prophylaxis reduces the abortion rate but also lowers the risk for development retardation, premature birth and preeclampsia.

**Key words:** Infertility, in vitro fertilization, thrombophilia, antiphospholipid antibodies, pregnancy.

## РЕЗЮМЕ

### НЕУДАЧИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И МАТЕРИНСКАЯ ТРОМБОФИЛИЯ

Джанджгава Ж.Г., Бицадзе В.О.

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова,  
кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета*

Рассматривается взаимосвязь между тромбофилией и неудачным экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО). Наблюдались 75 женщин с бесплодием I и II (неясного генеза) в возрасте от 24 до 45 лет.

Из них: 38 женщин с неудачами ЭКО в анамнезе; 17 женщин – с бесплодием I и II (неясного генеза) без ЭКО в анамнезе. В результате исследования тромбофилия обнаружена у 90% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. Среди пациенток группы сравнения (беременность после ЭКО (мужской фактор)) тромбофилия наблюдалась в 30% случаев, в контрольной группе – у 26% ( $p<0,05$ ) беременных. Полиморфизм гена PAI-1 наблюдался у 69,1% женщин с неудачами ЭКО в анамнезе и у 35,0% женщин – с бесплодием I и II (неясного генеза) без ЭКО

в анамнезе. В группе сравнения полиморфизм гена обнаружен у 10%, а в контрольной группе - у 8% ( $p<0,05$ ) беременных. Установлено, что среди генетических форм тромбофилий полиморфизм гена PAI-1 более других усугубляет нарушения в системе фибринолиза и приводит к бесплодию. Предложена патогенетически обоснованная профилактическая терапия, проводимая до ЭКО, которая позволяет повысить ее эффективность. У 20 (36,4%) женщин из 55 после профилактической терапии, проведенной до ЭКО, наступила беременность. Делается вывод о необходимости обследования на наличие скрытой тромбофилии, с целью исключения бесплодия.

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

## СПЕЦИФИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ РАННЕЙ СТАДИИ ИНВОЛЮЦИОННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ

Цициашвили Э.А.

*Национальный центр офтальмологии и неврологии*

Инволюционная центральная хориоретинальная дистрофия (ЦХРД) представляет собой заболевание центрального отдела глазного дна у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется двусторонним поражением и служит одной из наиболее распространенных причин инвалидности по зрению во всем мире. Ранняя стадия ЦХРД проявляется развитием друз-депозитов, возникающих во внутреннем коллагеновом слое мембраны Бруха. В этой связи, изучение функциональных аномалий зрения при ранней стадии ЦХРД является актуальной научной задачей [3,9,10].

Целью нашего исследования явилось выявление специфических симптомов функциональных нарушений зрительной системы на ранней стадии инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии.

**Материал и методы.** Клинические исследования базировались на анализе результатов 75 больных (142 глаза), в возрасте от 50 до 70 лет с остротой зрения 0,7-1,0. Во II клиническую группу с "твердыми" друзами (с четкими границами) вошло 44 глаза, в III группу с "мягкими" друзами (с нечеткими границами) - 51 глаз, IV группу с "мягкими сливными" друзами (слияние 3-х или более отдельных друз) - 47 глаза, I (контрольную) группу составили 10 здоровых лиц - 20 глаз.

Помимо стандартных офтальмологических методов исследования, проводились также исследования топографии пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) ("ZEBRA"), цветовой чувствительности и активности on-off каналов колбочковой системы сетчатки ("OFF-ON").

Исследование ПКЧ проводилось с использованием компьютерной программы "ZEBRA" (Шамшинова А.М., Белозеров А.Е.) [4]. На монитор компьютера выводятся вертикальные или горизонтальные белые и цветные (красные, зеленые и синие) синусоидальные решетки различной пространственной частоты (0,5-22,0 цикл/градус) с расстояния 2-х метров (исследуемое поле 6°). По результату исследования ПКЧ представлялся график зависимости ПКЧ от частоты предъявляемых паттернов на экране, а также отклонение ПКЧ обследуемого от нормы в дБ для всего диапазона пространственных частот [2,4].

Методом статической кампиметрии (компьютерная программа "OFF-ON", авторы Шамшинова А.М., Петров А.С.) проведено исследование топографии контрастной (на ахроматические стимулы светлее и темнее серого фона) и цветовой чувствительности (на насыщенные и ненасыщенные цветовые стимулы на сером фоне) в центральной и парацентральной зонах сетчатки. Изменения цветовой и КЧ определялись по изменению времени сенсомоторной реакции (СМР) в каждой исследуемой точке в поле зрения [2,5].

Обработка результатов проводилась статистическими методами ANOVA, гипотезы которых проверялись с помощью параметрического t-критерия распределения Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В норме (I группа) показатели ахроматической и хроматической (красный, зеленый, синий) ПКЧ максимальны на средние частоты и минимальны на высокие, распределение зависимости времени СМР от яркости и спектрального состава стимула, в каждой заданной точке поля зрения, симметричное. Пороги ПКЧ, цветовой и on-off КЧ для всех обследуемых приведены в таблице.

У больных с "твердыми" друзами (II группа) пороги хроматической и ахроматической ПКЧ на высокие частоты, on-off контрастной и спектральной (на ненасыщенные красные и зеленые стимулы) чувствительности статистически достоверно были снижены в 1°-5° от центра. Время СМР на насыщенные цветовые и ненасыщенные синие стимулы как в центре, так и в парацентре оказались в пределах нормы.

Снижение пространственной контрастной, цветовой и световой чувствительности сходно у больных с "твердыми" друзами (II группа) и "мягкими" друзами (III группа).

У больных с "мягкими сливными" друзами (IV группа) пороги хроматической и ахроматической ПКЧ на высокие частоты, on-off контрастной и спектральной (на ненасыщенные красные, зеленые и синие стимулы) чувствительности статистически достовер-

но были снижены как в 1°-5° от центра, так и в 10°.  
Время СМР на насыщенные цветовые стимулы как

в центре, так и в парацентре оказались в пределах норм.

Таблица. Пороги ПКЧ, цветовой и оп-off КЧ для всех обследуемых

| Пороги (M±m) ПКЧ     |   |          |          | Показатели (M±m) ВСМР |                 |           |           |           |           |           |
|----------------------|---|----------|----------|-----------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                      |   | 0,5-2,0  | 4,0-8,0  | 10-16                 |                 | A-on      | A-off     | R         | G         | B         |
| I группа<br>(n=20)   | A | 41,5±2,3 | 40,6±2,2 | 15,1±1,9              | 1 <sup>0</sup>  | 0,28±0,06 | 0,28±0,07 | 0,27±0,06 | 0,28±0,05 | 0,27±0,06 |
|                      | R | 39,4±2,1 | 38,0±2,0 | 17,2±1,8              | 5 <sup>0</sup>  | 0,27±0,09 | 0,29±0,05 | 0,27±0,08 | 0,29±0,06 | 0,29±0,05 |
|                      | G | 39,1±2,5 | 38,2±2,3 | 17,9±2,1              | 10 <sup>0</sup> | 0,27±0,05 | 0,28±0,08 | 0,28±0,05 | 0,30±0,07 | 0,30±0,09 |
|                      | B | 37,4±2,0 | 34,8±2,1 | 16,6±2,0              |                 |           |           |           |           |           |
| II группа<br>(n=44)  | A | 40,3±2,2 | 41,6±2,4 | 8,5±1,7               | 1 <sup>0</sup>  | 0,56±0,07 | 0,60±0,06 | 0,62±0,07 | 0,64±0,08 | 0,28±0,08 |
|                      | R | 39,6±2,0 | 39,0±2,2 | 10,0±2,2              | 5 <sup>0</sup>  | 0,62±0,08 | 0,65±0,07 | 0,69±0,05 | 0,72±0,07 | 0,30±0,07 |
|                      | G | 39,1±2,2 | 38,6±2,5 | 9,6±2,3               | 10 <sup>0</sup> | 0,28±0,06 | 0,29±0,07 | 0,28±0,08 | 0,29±0,09 | 0,30±0,06 |
|                      | B | 36,1±2,0 | 35,6±2,2 | 8,1±2,0               |                 |           |           |           |           |           |
| III группа<br>(n=51) | A | 39,8±2,2 | 41,4±2,3 | 7,3±2,2               | 1 <sup>0</sup>  | 0,62±0,06 | 0,64±0,07 | 0,66±0,09 | 0,67±0,08 | 0,29±0,09 |
|                      | R | 39,2±2,1 | 39,2±1,9 | 9,3±1,9               | 5 <sup>0</sup>  | 0,66±0,05 | 0,67±0,09 | 0,71±0,08 | 0,74±0,05 | 0,31±0,06 |
|                      | G | 38,6±1,8 | 39,2±2,0 | 10,2±2,0              | 10 <sup>0</sup> | 0,29±0,06 | 0,29±0,09 | 0,28±0,07 | 0,31±0,07 | 0,31±0,08 |
|                      | B | 35,8±2,4 | 35,0±2,1 | 9,0±2,2               |                 |           |           |           |           |           |
| IV группа<br>(n=47)  | A | 41,8±2,1 | 40,9±2,4 | 8,3±2,1               | 1 <sup>0</sup>  | 0,70±0,08 | 0,75±0,09 | 0,76±0,09 | 0,77±0,07 | 0,61±0,05 |
|                      | R | 39,6±2,0 | 39,0±1,9 | 9,0±1,9               | 5 <sup>0</sup>  | 0,77±0,09 | 0,76±0,07 | 0,78±0,07 | 0,76±0,09 | 0,55±0,09 |
|                      | G | 39,5±1,8 | 38,8±2,1 | 8,0±2,4               | 10 <sup>0</sup> | 0,61±0,09 | 0,60±0,07 | 0,63±0,07 | 0,64±0,09 | 0,56±0,06 |
|                      | B | 37,8±2,0 | 35,2±2,4 | 7,0±2,2               |                 |           |           |           |           |           |

примечание: M-среднее±m - стандартная ошибка среднего; ахроматические (A) и хроматические (R-красный, G-зеленый, B-синий) паттерны различной частоты (0,5-22,0 цикл/градус) и показатели (M±m) ВСМР (мсек) на ахроматические (A-on светлее фона, A-off темнее фона) и ненасыщенные хроматические (R, G, B) стимулы в 1°, 5°, 10° от центра. I - норма, II - "твердыми" друзьями, III - "мягкими" друзьями, IV - "мягкими сливными" друзьями

Причиной возникновения и развития ЦХРД, по данным большинства авторов, являются склеротические и атрофические изменения хороидеи, особенно хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха и пигментного эпителия. Выявлено, что ранние сенильные дистрофии примерно в 1/3 наблюдений возникали на фоне интактных ретинальных сосудов. Ряд авторов считает, что процесс при этой патологии первично локализован в пигментном эпителии. Нарушение фаголизосомной функции пигментного эпителия приводит к развитию ряда заболеваний сетчатки и, прежде всего, макулодистрофии [6,7,8].

Специфические функциональные изменения зрительной системы при ранней стадии ЦХРД характеризуются редукцией пространственной локализации, нарушением топографии цветовой и оп-off контрастной чувствительности. Возможным объяснением данному факту является нарушение тонких обменных процессов в комплексе фоторецептор-пигментный эпителий, приводящих к нарушению функции центральных колбочек сетчатки.

Таким образом, снижение пространственной контрастной, цветовой и контрастной чувствительности является тонким диагностическим критерием, позволяющим уже на ранней стадии ЦХРД выявлять изменение функции колбочкового аппарата сетчатки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.В., Шамшинова А.М., Розенблюм Ю.З. и др. Физиологические основы цветового зрения и его нарушения. - Клиническая физиология зрения. - М.: Русомед. - 1993. - С. 224-260.
2. Ендриховский С.Н., Шамшинова А.М., Соколов Е.Н. и др. Время сенсомоторной реакции человека в современных психофизических исследованиях // Сенсорные системы. - 1996. - т. 10. - N2. - С. 13-29.
3. Миронова Э.М., Федоров С.Н., Угорова Э.В. и др. Способ дифференциальной диагностики заболеваний макулярной области. - А.С. N1486166 от 28.04.1984. - МНТК "Микрохирургия глаза".
4. Шамшинова А.М., Шапиро В.М., Белозеров А.Е. и др. Контрастная чувствительность в диагностике заболеваний зрительного анализатора. - Методическое пособие для врачей. - М.: 1996. - С. 13.
5. Шамшинова А.М., Барсегян Г.Л., Дворянчикова А.П. и др. Новый метод исследования контрастной чувствительности и оп-off-каналов колбочковой системы для диагностики заболеваний сетчатки и зрительного нерва. - Материалы научно-практич. кон-ции "Актуальные вопросы детской офтальмологии". - М.: 1997. - С. 111-114.
6. Curcio C.A. et al. Spare the rods, save the cones in aging and age-related maculopathy // Inv. Ophthalmol. Vis. Sci. - 2000. - vol. 41. - N8. - P. 2015-2017.
7. Eagle R.J. Mechanisms of maculopathy // Ophthalmol. - 1984. - vol. 91. - P. 613-625.
8. Hogan M.I. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. - 1972. - vol. 76. - P. 64-80.



9. Seddon J.M. et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. - 2001. - vol. 119. - P. 1191-1198.  
10. Van Newrick M.R. et al. The prevalence of age-related maculopathy // Ophthalmol. - 2000. - vol. 107. - N8. - P. 1593-1599.

## SUMMARY

### SPECIFICITY OF FUNCTIONAL CHANGES OF VISUAL SYSTEM AT THE EARLY STAGE OF INVOLUTIONAL CENTRAL CHORIORETINAL DYSTROPHY

Tsitsiashvili E.

*National Center of Ophthalmology and Neurology, Tbilisi, Georgia*

Involutional central chorioretinal dystrophy (ICCD) represents a disease of central zone of the retina in the persons of elderly and senile age that is characterized by bilateral affection and is one of the most widespread reasons for sight inability all over the world.

The purpose of our research was to reveal specific symptoms of functional disturbance of the visual system at the early stage of ICCD.

Clinical studies were based on the analysis of results 75 patients (142 eyes), at the age from 50 to 70 years with visual acuity 0.7-1.0., with "firm" drusen in 44 eyes, "soft" drusen in 51 eyes, "soft confluent" drusen in 47 eyes. Along with the routine ophthalmological methods of investigation, the psychophysical methods were used in order to study spatial contrast sensitivity (SCS) and color contrast sensitivity ("ON-OFF").

Specific functional changes of visual system at an early stage of ICCD are characterized by a reduction of spatial localization, infringement of topography of color and on-off contrast sensitivity. Possible explanation of the given fact is disturbance of fine exchange processes in a complex of photoreceptor-pigmentary epithelium, leading to the disturbance of the function of the retina's central cones.

Thus, disturbance of spatial contrast, color and contrast sensitivity is a reliable diagnostic criterion allowing revealing the change of function of the retina's cone apparatus already at the early of ICCD.

**Key words:** involutional central chorioretinal dystrophy, on-off system, psychophysiology.

## РЕЗЮМЕ

### СПЕЦИФИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ РАННЕЙ СТАДИИ ИНВОЛЮЦИОННОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ХОРИОРЕТИНАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ

Цициашвили Э.А.

*Национальный центр офтальмологии и неврологии*

Инволюционная центральная хориоретинальная дистрофия (ЦХРД) представляет собой заболевание центрального отдела глазного дна у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется двусторонним поражением и является одной из наиболее распространенных причин инвалидности по зрению во всем мире.

Целью нашего исследования является установление специфических симптомов функциональных нарушений зрительной системы при ранней стадии ЦХРД.

Клинические исследования базировались на анализе результатов 75 больных (142 глаза), в возрасте от 50 до 70 лет с остротой зрения 0,7-1,0, с "твердыми" друзами - 44 глаза, "мягкими" друзами - 51 глаз, "мягкими сливными" друзами - 47 глаза.

Помимо стандартных офтальмологических методов исследования, проводились также исследования топографии пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) ("ZEBRA"), цветовой чувствительности и активности on-off каналов колбочковой системы сетчатки ("OFF-ON").

Специфические функциональные изменения зрительной системы при ранней стадии ЦХРД характеризуются редукцией пространственной локализации, нарушением топографии цветовой и on-off контрастной чувствительности. Возможным объяснением данному факту является нарушение тонких обменных процессов в комплексе фоторецептор-пигментный эпителий, приводящих к нарушению функции центральных колбочек сетчатки.

Таким образом, нарушение пространственной контрастной, цветовой и контрастной чувствительности является тонким диагностическим критерием, позволяющим уже на ранней стадии ЦХРД выявлять изменение функции колбочкового аппарата сетчатки.

*Рецензент: д.м.н., проф. И.Н. Берадзе*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕВРАСТЕНИЯМИ ВАННАМИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ В УСЛОВИЯХ НУНИСИ

Тархан-Моурави И.Д., Аракишвили Р.Р.

*Научно-практический центр курортологии, физиотерапии и лечебного туризма Грузии им. И.Г. Кониашвили*

Проблема невротозов, в связи с их широким распространением, приобретает все большую значимость. Отмечается неуклонная тенденция роста заболевания [9-11].

Наиболее распространенной патологией среди невротозов является неврастения. По данным исследователей, неврастения составляет более 50% всех невротозов [4,6].

Исходя из вышеизложенного, становится ясной необходимость изыскания новых, более эффективных средств лечения неврастения с использованием для этой цели природных лечебных физических факторов, лишенных отрицательных свойств медикаментов.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения неврастения ваннами низкоминерализованной слабосульфидной хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной водой Нуниси.

**Материал и методы.** Нами исследованы 118 больных неврастениями, из них 62 с гиперстенической формой, а 56 – гипостенической.

У больных на фоне тщательного клинического обследования, изучения неврологического статуса и анамнеза, до и после лечения исследовались:

1. Показатели восприятия, внимания и памяти, которые изучались на основании анализа способности больных к выработке фиксированной установки. Для этого использовалась методика Узнадзе Д.Н. [8].

Состояние памяти оценивали, исходя из данных изучения объемов кратковременной и долговременной памяти.

Изучение работоспособности и переключаемости внимания, объемов кратковременной и долговременной памяти проводили по методикам, рекомендуемым Столяренко Л.Д. [7].

2. Функциональное состояние головного мозга изучали по данным электроэнцефалографии.

3. Состояние вегетативной нервной системы - по данным глазо-сердечного рефлекса, клиностатической и

ортостатической проб, состоянию сосудистого тонуса, наличию температурных и артериальных асимметрий, нарушений соотношений осцилляторных индексов на верхних и нижних конечностях.

4. Показатели кардиогемодинамики: частоту пульса, артериальное давление крови, сердечный (СИ) и ударный индексы; удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), время кровотока на участке “легкие-ухо”, электрокардиографические данные.

Для исследования СИ использовали оксигеметрический способ определения минутного объема крови и номограмму Дю Буа, Бутби и Сандифорда [2]. УПСС определяли по рекомендациям Ефимовой И.А. [3]. Время кровотока на участке “легкие-ухо” устанавливали с помощью оксигеметра.

5. Толерантность к физической нагрузке по рекомендациям Белоцерковского З.Б. [1].

6. Биохимические показатели: экскреция с мочой адреналина и норадреналина - по методу Матлиной Э.Ш., Киселевой З.М.; экскреция с мочой нейтральных 17-кетостероидов - по методу Drechter J.I.; экскреция с мочой свободных и общих 17-оксикортикостероидов - по методу Porter S., Silber R., в модификации Юдаева Н.А., Креховой М.А.; содержание в сыворотке крови общего холестерина - по методу Илька, β-липопротеидов - по методу Бурштейна, общих липидов - турбидиметрическим способом, триглицеридов – цветной реакцией с хромотропной кислотой; количество холестерина в липопротеидах - по методу Бурштейна [Цит. по 5]. Цифровые величины, характеризующие кардиогемодинамику, велоэргометрические и биохимические данные обрабатывались статистически.

Эффективность лечения оценивали по динамике всех изучаемых показателей. При этом значительное улучшение соответствовало нормализации 80% и более показателей; улучшение – нормализации или улучшению от 51% до 80% показателей; состояние здоровья не изменилось – положительной динамике или отсутствию изменений до 50% показателей; состояние здоровья ухудшилось – отрицательной динамике 50% показателей.

Лечение больных, находившихся на низкогорном курорте Нуниси, заключалось в приеме ими 15-16 ванн из низкоминерализованной слабосульфидной, хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды. Процедуры проводились ежедневно. Применялась вода, подогретая до 35°C-36°C. Длительность процедуры составляла 14-15 минут.

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении на лечение больные предъявляли жалобы невротического характера, частота и характер которых зависели от формы неврастения. Частота жалоб была более выраженной при гипостенической форме патологии. В то же время, ряд предъявляемых больными жалоб был характерен только для той или иной формы заболевания.

В частности, жалобы на головные боли при поступлении на лечение предъявляли 44 (70,96%) больных гиперстенической формой патологии и 48 (85,71%) гипостенической формой заболевания; на головокружение соответственно формам патологии – 39 (62,90%) и 42 (75%); боли в области сердца – 42 (67,74%) и 41 (73,21%); сердцебиение – 37 (59,67%) и 41 (73,21%); диспептические явления – 32 (51,61%) и 38 (67,85%); потливость – 30 (48,38%) и 56 (100%); рассеянность – 24 (38,70%) и 28 (50%); быструю утомляемость и общую слабость – 22 (35,48%) и 51 (91,07%); снижение трудоспособности – 23 (37,09%) и 53 (94,64%) больных.

При гиперстенической форме патологии у 59 (95,16%) больных отмечались жалобы на быструю возбудимость, у 50 (80,64%) – бессоницу, у 29 (46,77%) – одышку при волнении.

При гипостенической форме патологии, 53 (94,64%) исследованных предъявляли жалобы на сонливость, 12 (21,42%) - частое мочеиспускание, 15 (26,78%) - половую слабость, 38 (67,85%) - плохую память, 7 (12,50%) - чувство страха, 24 (42,85%) - шум в ушах, 28 (50%) - вялость и безразличие.

Лечение вызывало уменьшение жалоб до полного их исчезновения, в особенности у больных с гиперстенической формой патологии.

У всех больных гиперстенической формой патологии после лечения отмечалось исчезновение или уменьшение частоты вышеперечисленных жалоб. При гипостенической форме неврастения, исчезновение или уменьшение частоты жалоб на сонливость отмечалось у 48-и (85,71%) больных, головные боли – у 44-х (78,57%), головокружение – у 38-и (67,85%), боли в области сердца – у 38-и (67,85%), сердцебиение – у 38-и (67,85%), диспептические явления – у 33-х (58,92%), частое мочеиспускание – у 12-и (21,42%), половую слабость – у 15-и (26,78%), плохую память –

у 34-х (60,71%), потливость – у 51-го (91,07%), рассеянность – у 23-х (41,07%); быструю утомляемость и общую слабость – у 46-и (82,14%), снижение трудоспособности – у 48-и (85,71%), чувство страха – у 7-и (12,50%), шум в ушах – у 21-го (37,50%), вялость и безразличие – у 25-и (44,64%) больных.

При поступлении на лечение у больных неврастением отмечался ряд патологических изменений показателей неврологического статуса, частота и характер которых зависели от формы заболевания. Частота этих изменений, в основном, более выраженной была при гипостенической форме патологии. Ряд патологических изменений неврологического статуса был характерен только для одной из этих форм заболевания.

В частности, при поступлении на лечение, тремор пальцев вытянутых рук отмечался у 45-и (72,58%) больных гиперстенической формой патологии и 50 (89,28%) – гипостенической формой неврастения; тремор сомкнутых век, соответственно форме заболевания – 6 (9,67%) и 9 (16,07%); неустойчивость в позе Ромберга – 32 (51,61%) и 41 (73,21%); тахикардия – 35 (56,45%) и 3 (5,35%) исследованных.

При гиперстенической форме неврастения у 42-х (67,74%) больных отмечалось повышение сухожильных и периостальных рефлексов, а у 26-и (41,93%) выявился белый дермографизм.

При гипостенической форме заболевания, до лечения, у 45-и (80,35%) исследованных выявлялось снижение сухожильных и периостальных рефлексов, у 23-х (41,07%) имел место красный дермографизм, а у 26-и (46,42%) – отмечалась брадикардия.

Лечение вызывало уменьшение, вплоть до исчезновения, патологических изменений показателей неврологического статуса. Этот процесс был более выраженным при гиперстенической форме неврастения.

У всех больных неврастением после лечения отмечалось исчезновение или уменьшение частоты патологических изменений показателей неврологического статуса.

После лечения, при гипостенической форме неврастения, исчезновение или уменьшение сухожильных и периостальных рефлексов выявлено у 40 (71,42%) исследованных, тремора пальцев вытянутых рук – у 45-и (80,35%), тремора сомкнутых век – у 4-х (7,14%), неустойчивости в позе Ромберга – у 36-и (64,28%), красного дермографизма – у 18-и (32,14%), тахикардии – у 3-х (5,35%) и брадикардии – у 21-го (37,50%).

Лечение увеличило число больных с фиксированной установкой по типу контрастных иллюзий; улучшило

электроэнцефалографические данные и показатели кардиогемодинамики, состояние вегетативной нервной системы, работоспособность и переключаемость внимания; повысило толерантность к физической нагрузке, объемы кратковременной и долговременной памяти; нормализовало экскрецию с мочой адреналина и норадреналина, нейтральных 17-кетостероидов, общих и свободных 17-оксикортикостероидов, показатели липидного обмена. Указанные положительные сдвиги были более выраженными при гиперстенической форме патологии.

В результате проведенного лечения значительное улучшение состояния здоровья отмечалось у 39-и (62,90%) больных гиперстенической формой заболевания и у 24-х (42,85%) гипостенической формой неврастения, улучшение состояния здоровья, соответственно формам патологии, отмечалось у 23-х (37,09%) и 27-и (48,21%) исследованных.

3 (5,35%) больных гипостенической формой неврастения выписались без изменения состояния здоровья, а 2 (3,57%) – с ухудшением.

Спустя 6 месяцев после приема бальнеотерапии в условиях низкогорного курорта Нуниси, нами изучено состояние здоровья 106-и больных неврастениями, из них у 56-и отмечалась гиперстеническая форма патологии, а у 50-и – гипостеническая. Значительное улучшение состояния здоровья сохранялось у 28-и (50%) больных с гиперстенической формой заболевания и у 20-и (40%) – с гипостенической формой неврастения; улучшение состояния здоровья, соответственно формам патологии, отмечено у 25-и (44,64%) и 24-х (48%) исследованных.

При гипостенической форме патологии, спустя 6 месяцев после лечения, у 2-х (4%) больных состояние здоровья ухудшилось.

Через 12 месяцев после приема бальнеотерапии в условиях низкогорного курорта Нуниси, нами изучено состояние здоровья 92-х больных неврастениями, из которых у 50-и отмечалась гиперстеническая форма патологии, а у 42-х – гипостеническая. Значительное улучшение состояния здоровья сохранилось у 24-х (48%) больных гиперстенической формой заболевания и 12-и (28,57%) – гипостенической формой патологии; улучшение состояния здоровья, соответственно формам патологии, отмечено у 20 (40%) и 20-и (47,61%); состояние здоровья ухудшилось у 4-х (8%) и 6-и (14,28%); состояние здоровья ухудшилось у 2-х (4%) и 4-х (9,52%) исследованных.

Таким образом, лечение ваннами низкоминерализованной, слабосульфидной, хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды в условиях низкогорного

курорта Нуниси – эффективный метод лечения больных неврастениями, оказывающий положительное действие на больных указанной патологией в течение длительного времени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковский З.Б. Нормативы и оценка физической работоспособности. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник. – М.: Медицина. - 1986. – С. 400-404.
2. Виноградова Т.С. Сердечный индекс. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник. – М.: Медицина. - 1986. – С. 383-365.
3. Ефимова И.А. Определение периферического сосудистого и удельного периферического сосудистого сопротивления. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник. – М.: Медицина. - 1986. – С. 372-373.
4. Исланова Н.Н. Экологическая неврастения как явление XXI века. - Экология и здоровье человека: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Ставрополь: СГМА. - 1998. – С. 192-194.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Том 2. – Минск: 2000. – 463 с.
6. Никифорова А.С. Неврозы. – Ставрополь: СГМА. - 2004. – 212 с.
7. Столяренко Л.Д. Основы психологии. – Ростов-на-Дону: Феникс. - 2002. – 703 с.
8. Узнадзе Д.Н. Экспериментальные основы психологии установок. – Тб.: Изд. АН ГССР. - 1961. – 210 с.
9. Nisenbaum R., Reyes M., Mawle A.C., Reeves W.C. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: Overlap with criteria for chronic fatigue syndrome // Am. J. Epidemiol. – 1998. – vol. 148. – P. 72-77.
10. Vetter N., Matthews I. Epidemiology and public health medicine. – Edinburgh: Chu Livingstone. - 1999. – P. 324.
11. Horney K. The neurotic personality of our time. – New Jorit – London: W.W. Norton & company. - 1999. – P. 356.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF BALNEOTHERAPY IN PATIENTS WITH NEURASTHENIA USING BATHS OF MINERAL WATER UNDER CONDITIONS OF LOW-MOUNTAIN HEALTH-RESORT NUNISI

**Tarkhan-Mouravi I., Arakishvili R.**

*I. Koniashvili Research and Practical Center of Health-Resort Managing, Physiotherapy and Medicinal Tourism, Tbilisi, Georgia*

Total of 118 patients with neurasthenia were investigated. Among them in 62 persons a hypersthenic form and in 56 – a hyposthenic form of the pathology were noted.

It has been established that balneotherapy using baths of mineral water, which is low-mineralised weakly sulfide, chloride-hydrocarbonate mineral sodic water under conditions of low-mountain health-resort Nunisi induces a decrease

right up to disappearance of complaints and pathological changes in neurological status in patients with mentioned pathology. At the same time it improves indices of perception, attention and memory, state of vegetative nervous system and functional state of the brain, has a normalising action on the indices of cardiohemodynamics and lipid metabolism as well as on the excretion with urine of adrenaline and noradrenaline, neutral 17-ketosteroids, free and total 17-oxicorticosteroids.

Mentioned positive shifts were more pronounced at hypersthenic form of neurasthenia.

The treatment carried on had a positive influence in 62 (100%) patients with hypersthenic form of neurasthenia and in 51 (91,07%) - with hyposthenic form.

**Key words:** neurasthenia, balneotherapy, attitude, mineral water, complaints, and cardiohemodynamics.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НЕВРАСТЕНИЕЙ ВАННАМИ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ В УСЛОВИЯХ НИЗКОГОРНОГО КУРОРТА НУНСИ

Тархан-Моурави И.Д., Аракишвили Р.Р.

*Научно-практический центр курортологии, физиотерапии и лечебного туризма Грузии им. И.Г. Кониашвили*

Исследовано 118 больных неврастенией, из них у 62-х отмечалась гиперстеническая форма патологии и у 56-и – гипостеническая. Исследовали эффективность лечения больных неврастенией минеральной водой курорта Нуниси.

Установлено, что бальнеотерапия ваннами минеральной воды, представляющей собой низкоминерализованную слабосульфидную хлоридно-гидрокарбонатную натриевую минеральную воду, в условиях низкогорного курорта Нуниси, обеспечивает у больных неврастенией исчезновение жалоб и улучшение показателей неврологического статуса; улучшает показатели восприятия, внимания и памяти, состояние вегетативной нервной системы и функциональное состоя-

ние головного мозга; нормализующе действует на показатели кардиогемодинамики и липидного обмена, экскрецию с мочой адренина и норадренина, нейтральных 17-кетостероидов, общих и свободных 17-оксикортикостероидов.

Указанные положительные сдвиги были более выраженными при гиперстенической форме неврастении.

Лечение оказало положительное воздействие на 62 (100%) больных гиперстенической формой неврастении и 51 (91,07%) – гипостенической.

*Рецензент: д.м.н., проф. Ш.Д. Гогохия*

*Научная публикация*

## SECRETION OF SEX HORMONES IN PATIENTS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA

Joju T., Sumbadze Ts., Papava M.

*Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Academy of Sciences of Georgia;  
Department of Eye Diseases, Tbilisi State Medical University*

Diseases of endocrine system are one of the most important and prevalent pathologies. Endocrine system is responsible for the physiological and pathological process-

es taking part in human organism. The different groups of endocrine diseases often represent a background for development of other organ system pathologies.

Nowadays, there are a lot of studies [4,11], which concern participation of the endocrine glands in some of eye diseases' pathogenesis. Thus, relationship between the changes of endocrine system and the important ophthalmologic problem - glaucoma is very interesting.

Glaucoma is a chronic, progressive disease with high intraocular pressure, which damages the optic nerve (cupping and atrophy of optic nerve's disc) resulting in the loss of vision and incurable blindness. Glaucoma is the third leading cause of world-wide blindness after cataract and diabetic retinopathy. The rate of this disease increases with age: above 40 years old, its frequency is near 1,7%, above 60 years old – 6,1%. There are 70 million patients with glaucoma over the world according to the data of USA National Eye Institute and Glaucoma Research Fund for 2003 year [7].

However, given a number of the reported factors that may influence the glaucomatous process other than intraocular pressure, one is compelled to question whether the significant hormonal changes that people undergo throughout their life, may indeed have an effect.

The authors, who study the influence of sex hormones on intraocular pressure (IOP) supposed, that the increase of IOP with age is significant and they explained it by hormonal disturbances associated with climacteric syndrome [6,8].

But, the researchers have an exceptional opinion about the influence of sex hormones on IOP. One part of them think that elevated IOP is one of the most important symptoms of climacteric syndrome and it has transitory charac-

ter, which does not cause the loss of visual functions. In these cases, elevated intraocular pressure will be reduced after adequate treatment or climacteric period will be finished.

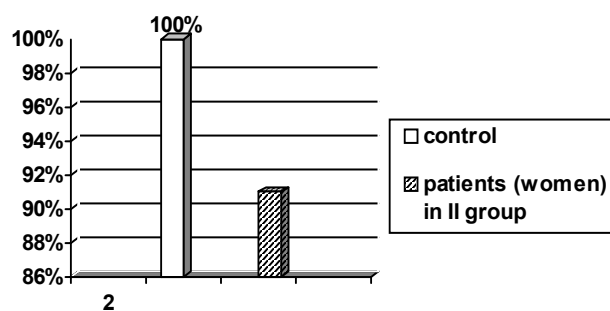
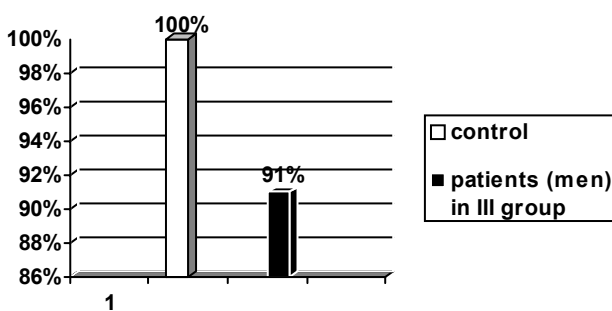
It is significant, that open angle glaucoma is more frequent at presence of pathological climax (6%), than at presence of physiological one [11,12].

We have investigated sex hormones in patients with open angle glaucoma.

**Material and methods.** Our study included 71 patients (38 males and 33 females) with open angle glaucoma and 71 persons as control group (they had healthy eyes without any diseases in anamnesis). The patients and healthy persons were divided into three groups: I group - 45-55 years old persons, II group - 55-65 years old persons, III group - 65-75 years old persons.

They were undergone full ophthalmologic examination: inspection, visometry, tonometry, perimetry, ophthalmoscopy and gonioscopy. To evaluate the function of pituitary-gonads system, we measure the concentrations of oestradiol, oestron, follicle-stimulating hormone (FSH) and luteotropic hormone (LH) in the plasma of patients and control groups by radioimmunassay method with adequate commercial testes. The data was processing by statistical methods. The level of hormones in control group was charged as norm (100%).

**Results and their discussion.** Changing of the concentration of LH was statistically reliable in men's III group. It was decreased by 9% and in women's II groups - by 9%.

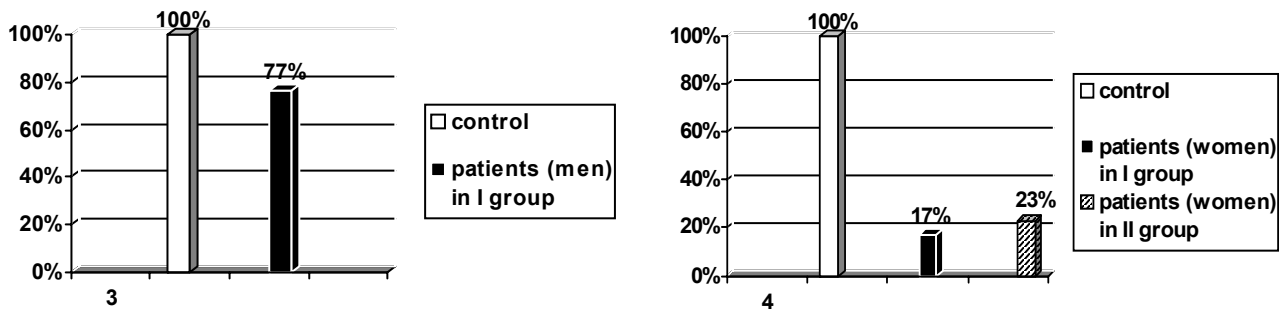


Concentration of LH in men (graph 1) and women (graph 2) with open angle

The changes in concentrations of FSH were not statistically reliable.

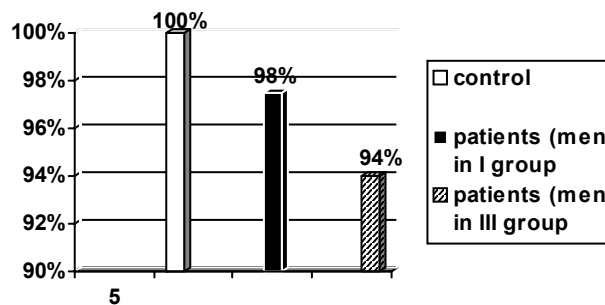
The level of oestradiol was decreased in men groups, but it was statistically reliable only in I group (by 23,2%) (graph 3).

Decreasing of this hormone was significant in I (by 83%) and in II groups (by 77%) of women (These women marked about headache, dizziness, "fever", tachycardia, arterial hypertension, insomnia, irritation and others in anamnesis) (graph 4).



Concentration of oestradiol in men (graph 3) and women (graph 4) with open angle

The level of estron was decreasing in only I and III groups of men (graph 5).



Concentration of oestron in men (graph 5) with open angle

The changes in hormone concentrations may be explained by the mechanisms mentioned below: It's known, that the difficult morphological-physiological changes pass in ovaries at presence of aging transformation. It is characterized by reduction of follicular apparatus and by resistance of the remained follicles against the endogenous gonadotropines. The level of oestradiol is significantly reduced in menopause, its metabolism is decreased by 30%. The main estrogen is oestron, which concentration is 2-3 times more at presence of menopause, but it is less then in reproductive period [1].

We thought that the decreasing of estrogen level in men is natural phenomena conditioned by age. But the irrelevant decreasing of oestradiol concentration with age in women is important.

As, the changes of endocrine system play the pathophysiological role in the development of many aging degenerative disturbances and aging pathologies [2], we think, that considerable decrease of oestradiol concentration is one of the reasons of glaucoma formation. It is explained by reducing of protective ability of oestrogens. Oestradiol has some ant oxidative action - it accomplices to circulating antioxidants (tocopherol, beta-carotene) in regeneration and reduces the formation of lipid oxides [3].

Oestrogens increase the production of vasodilatative substances - NO, reduce the formation of endothel vasoconstrictive factor, atherosclerotic plaque. It is known, that glaucoma is an eye vascular, ischemic disease, and ischemic disorders of

the retina and optic nerve head constitute a common cause of visual loss in the middle-aged and elderly population. These disorders have a high associations with atherosclerosis [6,10].

In presence of physiological climax, the gonadotropic function of the pituitary gland is characterized by increasing of the levels of FSH and LH, but decreasing the ratio of LH/FSH is noticed in the presence of climacteric syndrome [5]. The described mechanism opposed to our data.

If secretion of sex hormones decreases with age, secretion of gonadotropins must be increased. (through the feedback mechanism). But per our data, the concentrations of estrogens, LH and FSH are decreased. So, there are changes as in secretion of sex hormones, as well as in the mechanism of their regulation.

Some of the authors think that early menopause and climacteric syndrome in anamnesis are associated with a high risk of open angle glaucoma [9]. According to findings we agree with them in the case of women, but we have the changes in men too. It confirms the role of pituitary-gonad system in IOP regulation as in women as well as in men and it is not dependent on the gender. We suppose that decreasing of gonadotropin regulator function is very important in glaucoma etiopathogenesis as well as sex hormone low concentrations in blood.

In that way, according to our data, investigation of the hormonal status (sex hormones) of patients with glaucoma

is important for complete understanding of glaucoma etiology, pathogenesis and finding a new way in glaucoma treatment as well.

## REFERENCES

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. В руководстве по эндокринной гинекологии. - Под редакцией Вихляевой Е.М. - М.: МИА. - 2002. - С. 611.
2. Гончарова Н.Д., Оганян Т.Э., Соломина О.Е., Лапин Б.А. Функция адrenaловых и половых желез у человека и обезьян в различные возрастные периоды. - Первый российский съезд геронтологов и гериатров. - Самара: 1999. 20-23 июня. - С. 427-428.
3. Жушева Н. Ю., Рожилская Л.Я., Крыжова Н.С. Влияние эстроген-гестагенной терапии на липидный состав крови и возможности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т.50. - №6. - С. 48-54.
4. Супрун А.В., Рудинская Г.М. О глаукоме и симптоматической гипертензии у женщин в климактерическом периоде // Вестн. офтальмологии. - 1974. - №1. - С. 3-5.
5. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы женского орга-

- низма в период угасания ее функции. Руководство по эндокринной гинекологии. Под редакцией Вихляевой Е.М. М.: МИА. - 2002. - С. 175-194.
6. Battaglia C., Mancini F., Regnani G., Persico N., Volpe A., De Aloysio D. Hormone therapy and ophthalmic artery blood flow changes in women with primary open-angle glaucoma // Menopause. - 2004. - N 11(1). - P. 69-77.
  7. Congdon N.G., Friedman D.S., Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today // JAMA. - 2003. - vol. 290. - N15. - P. 2057-2061.
  8. Harris-Yitzhak M., Harris A., Ben-Refael Z., Zarfati D., Garzoni H.J., Martin B.J. Estrogen-replacement therapy: effects on retrobulbar hemodynamics // Am. J. Ophthalmol. - 2000. - N 129(5). - P. 623-8.
  9. Hulsman Caroline A.A. Study links early menopause to glaucoma risk // American Journal of Epidemiology. - 2001. - N154. - P. 138-144.
  10. Peskova H., Lestak J., Zanlova D. Hormone replacement therapy and glaucoma disease. - NOK 2002. - ScienHfic Symposia.
  11. Toker E., Yenice O., Akpınar I., Arıbal E. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women // Acta Ophthalmologica Scandinavica. - 2003. - vol.81. - Issue 6. - P. 617.
  12. Toker E., Yenice O., Temel A. Influence of serum levels of sex hormones on intraocular pressure in menopausal women // Journal of Glaucoma. - 2003. - N 12(5). - P.436-440.

## SUMMARY

### SECRETION OF SEX HORMONES IN PATIENTS WITH OPEN ANGLE GLAUCOMA

**Jojua T., Sumbadze Ts., Papava M.**

*Al. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Academy of Sciences of Georgia;  
Department of Eye Diseases, Tbilisi State Medical University*

Our study included 71 patients (38 males and 33 females) with diagnosed open angle glaucoma and 71 healthy persons in the control group. Their age ranged from 45 to 70. The patients and healthy persons were divided into three groups: I group - 45-55 years old persons, II group - 55-65 years old persons, III group - 65-75 years old persons.

Their examination included ophthalmologic and hormonal research. To evaluate the function of gonads, we measured the concentrations of estrogens (oestradiol, oestron) and gonadotropines (LH, FSH) in the plasma of patients and control groups by radioimmunoassay method. The level of oestradiol was decreased in I and II groups of women and

in I group of men. The level of oestron was decreased in only I and III groups of men. LH was decreased in men's III group and in women's II group.

So, there are some changes in secretion of sex hormones as well as in their regulation. The findings confirm the role of sex hormones in the regulation of IOP. According to our data, the investigation of the hormonal status of patients with glaucoma is desired for complete understanding of glaucoma etiology, pathogenesis and for finding a new way in glaucoma treatment as well.

**Key words:** sex hormones, menopause, glaucoma, open angle.

## РЕЗЮМЕ

### СЕКРЕЦИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОТКРЫТО-УГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ

**Джоджуа Т.Д., Сумбадзе Ц.М., Папава М.В.**

*Институт экспериментальной морфологии им. А.Н. Натишвили АН Грузии, Тбилиси;  
Тбилисский государственный медицинский институт, кафедра офтальмологии*

Нами обследован 71 больной (38 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 45 до 75 лет с первичной открыто-

угольной глаукомой и столько же здоровых лиц контрольной группы. Как больные, так и здоровые лица в



зависимости от возраста были разделены на 3 возрастные группы: I группа - 45-55 лет, II группа - 55-65 лет, III группа - 65-75 лет. Женщины I группы жаловались на климактерический синдром.

В плазме крови как больных, так и здоровых лиц исследовали концентрацию эстрогенов и гонадотропинов (ФСГ, ЛГ). Одновременно проведено полное офтальмологическое исследование.

Оказалось, что концентрация эстрадиола понижена у

женщин I и II групп и у мужчин I группы. Концентрация эстрогена понижена только у мужчин I и III групп. ЛГ понижен у мужчин III и у женщин II групп. Выявлены нарушения секреции как эстрогенов, так и их регуляции.

Согласно полученным данным, подобные изменения в репродуктивной системе свидетельствуют об участии этой системы в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.К. Чичинадзе*

*Научная публикация*

---

## RESULTS OF MODIPIN MONOTHERAPY IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION (SECONDARY CORONARY PREVENTION)

Kapanadze S., Dolidze N., Bakhutashvili Z., Latsabidze N., Chapidze L.

*Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

It is well known that calcium channel blockers (CCBs) are effective in all patients with moderate or severe hypertension irrespective of age, dietary salt intake, salt-sensitivity status or plasma renin activity profile. Due to it they are recommended as first-step antihypertensive preparations. Much studies showed that calcium antagonists significantly reduce cardiovascular morbidity and mortality, frequency of major adverse clinical events, incidence of repeat coronary angioplasty and rehospitalization [1,3,4,9,10]. Some studies proved that CCBs have pleiotropic actions as well. There are several areas of research concerning the mechanisms by which these agents regulate NO production, reduce the oxidation and aggregation of LDL and its influx into the arterial wall, control smooth muscle cell proliferation and matrix formation [6,7,8]. Thus, CCBs also are potential antiatherosclerotic preparations. Most of these studies concern the third-generation calcium antagonist - amlodipin.

The goal of our study was to assess the efficacy and safety of modipin (amlodipin, Asfarma, Turkey) in coronary heart disease (CHD) patients with moderate and severe hypertension and some pleiotropic actions as well.

**Material and methods.** At the beginning the study included 35 outpatients. One patient went abroad, one stopped to receive modipine for unknown reason and four - did not recheck blood tests. All patients had CHD with concomitant moderate and severe arterial hypertension. 14 patients had undergone coronary artery bypass operation, 6 - percutaneous coronary angioplasty and 9 patients had documented CHD with Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina class I-III, but without myocardial revascularization. Exclusion criteria was the treatment with preparations influencing endothelial function and having antioxidative properties at least two weeks before the study initiation. All patients received modipin 5 to 10mg daily with aspirin in preventive dose. To achieve a target systolic blood pressure (BP) - <140mmHg and diastolic BP - <90mmHg the dose of the drug was titrated. At the end of supervised period mean dose of amlodipin was 10,2±1,7mg/day. Serial changes in 24-hour BP monitoring, automatic BP measuring device, left ventricular systolic function were evaluated. Laboratory measurements consisted of lipid profile parameters, nitric oxide (NO) and lipoperoxide (LPO) concentrations, platelet aggregation. All the tests were obtained

prior to and after 90 days the initiation of therapy. Listed parameters were determined by the methods described previously in our works [2,5]. To compare values at baseline and after the treatment Student's t-test was used. Differences were considered significant at  $p < 0,05$ . The research was carried out in the system of Secondary Prevention of CHD.

**Results and their discussion.** BP and heart rate were measured by conventional office BP measurements as well as by 24-hour ambulatory BP monitoring with a portable automatic monitor (BTL-08 ABPM). Mean 24-hour BP was reduced from  $181 \pm 14 / 119 \pm 6$  to  $140 \pm 15 / 92 \pm 9$  mmHg at 3 months ( $p < 0,001$ ). Pulse pressure was also reduced similarly from baseline. The target systolic and diastolic BP were achieved in 64 and 51% of the patients. The reduction in BP was sustained for 24 hours after drug administration. 24-hour BP monitoring revealed significant decrease in systolic/diastolic BP similarly during the daytime and nighttime period. Heart rate was not altered. Simultaneous BP measurements using the automatic BP measuring device were significantly different from the 24-hour BP measurement before and after treatment, suggesting a marked "white coat"

pressor effect. Left ventricular ejection fraction measured by echoscopy was not significantly changed.

On the background of amlodipine treatment lipid parameters was not significantly altered unlike the study according to which changes in triglycerides and antiatherogenic fraction of cholesterol were highly significant [11]. But there was tendency to the reduction of total and low-density lipoprotein cholesterol levels. This fact may be explained by keeping of antiatherogenic diet in all investigated patients.

The present study was focused on the estimation of some antiatherogenic effects of modipin. Consequently plasma nitric oxide, LPO levels and degree of platelet aggregation were determined.

In the beginning of the investigation patients had endothelial dysfunction: mean plasma concentration of nitric oxide was low enough at baseline ( $8,7 \pm 1,3$  mkmol/l). After 3 months of the treatment with modipin there was statistically significant increase in mean NO concentration to its normal value —  $19,3 \pm 3,7$  mkmol/l ( $p < 0,01$ ) (figure 1).

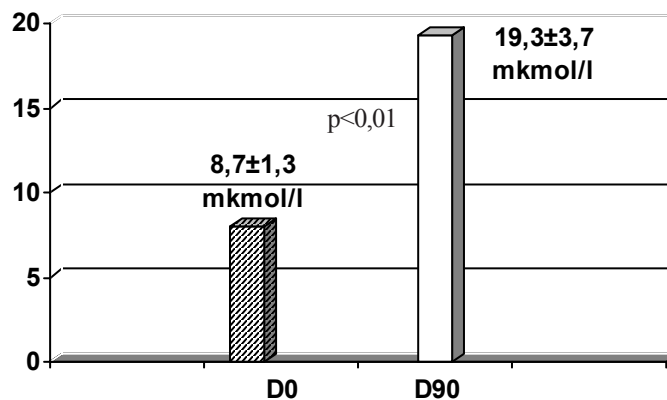


Figure 1. Plasma nitric oxide levels prior to (D0) and after 90 days (D90) of modipin monotherapy (n=29)

On the basis of obtained results we suppose that modipin monotherapy may reverse endothelial dysfunction, which is quite important nontraditional risk factor for coronary

atherosclerosis and especially impaired in hypertensive patients. This fact may be explained by effective hypotensive action of this CCB.

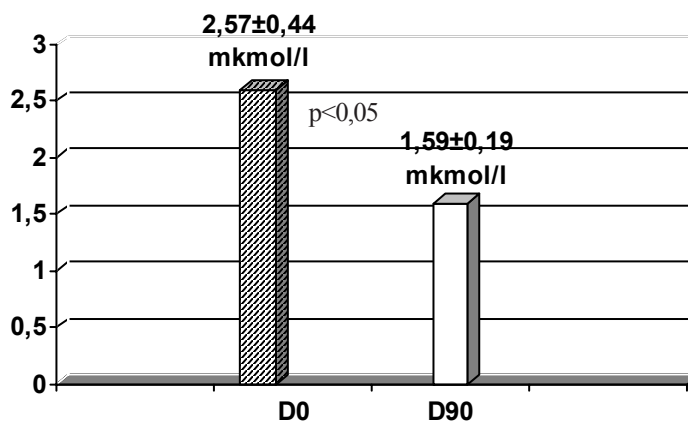


Figure 2. Plasma lipoperoxide levels prior to (D0) and after 90 days (D90) of modipin monotherapy (n=29)

In addition to abnormal plasma NO concentrations there was observed very high plasma LPO levels in all patients. It reflects high degree of oxidative stress in such a category of patients. At baseline mean plasma LPO level was  $2,57 \pm 0,44$  mkmol/l. In 90 days of treatment with modipin there was statistically significant reduction in plasma LPO concentration up to  $1,59 \pm 0,19$  mkmol/l ( $p < 0,05$ ) (figure 2). Hence we may suppose that modipin has some antioxidative properties

From all investigated patients 11 with severe hypertension had very high plasma LPO levels —  $e^{33}$  mkmol/l. In this

category of patients platelet hyperaggregation was found despite aspirin treatment. This fact confirms existence of aspirin resistance in these patients, which needs the special attention for future treatment of this important disorder. At baseline mean value of platelet aggregation was  $106 \pm 5,33\%$ . On the background of modipin therapy there was substantial reduction in this parameter up to  $93 \pm 3,42\%$ . The change was statistically significant ( $p < 0,05$ ) (figure 3). There were no changes in patients with normal values of thrombocyte aggregation. Antiaggregative ability of modipin may be related to the improvement of endothelial function.

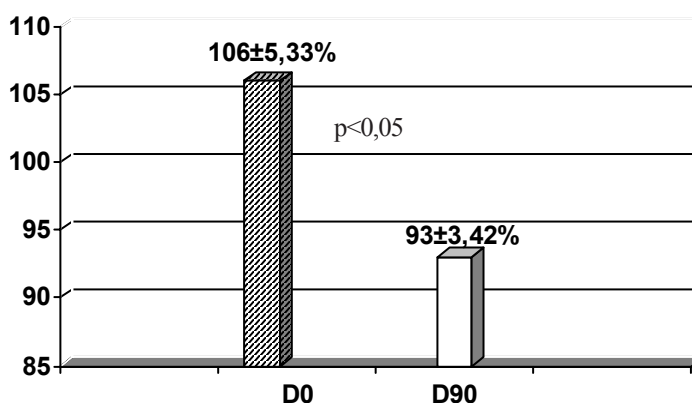


Figure 3. Platelet aggregation prior to (D0) and after 90 days (D90) of modipin monotherapy (n=11)

There was no worsening of CCS angina class in 9 patients without myocardial revascularization. On the contrary, in 3 months of treatment with modipin we observed 4 cases of positive changes in functional class. No cases of recurrent coronary events or mortality were registered. Clinical safety of modipin was good. In three patients vasodilator-related effects including headache and peripheral edema were documented. Questioning and clinical examination at the end of the supervised period revealed no other adverse events.

In summary, on the basis of obtained results modipin may be considered as the first line agent in CHD patients with moderate and severe arterial hypertension. In addition to hypotensive action modipin exhibited some antiatherogenic efficacy. It caused positive changes in plasma levels of NO and LPO, revealed antiaggregative ability with good clinical safety and outcome. Consequently treatment with modipin would be beneficial in preventing of the progression of coronary atherosclerosis in all symptomatic or asymptomatic coronary artery disease patients with arterial hypertension. The limitation of the present trial is the small number of patients. The further follow-up is ongoing.

## REFERENCES

1. Blivin S.J., Pippins J., Annis L.G., Lyons F. A comparative analysis of amlodipine and felodipine in a military outpatients population: efficacy, outcomes, and cost considerations // Mil.

- Med. - 2003. - N 168(7). - P. 530-535.  
2. Chapidze G.E., Dolidze N.K., Kapanadze S.D. Secondary Coronary Prevention (General Principles and First Data) // Georgian Medical News. - 2002. - N1. - P. 55-58.  
3. Hernandez R.H., Armas-Hernandez M.J., Velasco M. et al. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension // Am. J. Ther. - 2003. - N 10(6) - P. 409 - 414.  
4. Jorgensen B., Simonsen S., Endresen K. et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: Results from the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis Study (CAPARES) // JACC - 2000. - N 35. - P. 592-599.  
5. Kapanadze S.D., Dolidze N.K., Bakhutashvili Z., et al. Pleiotropic Effects of Cardilopin (Secondary Coronary Prevention) // Georgian Medical News. - 2005. - N 2(119). - P. 46-48.  
6. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2003. - N 23(12) - P. 2155 - 2163.  
7. Ohtsuka S., Yamazaki A., Oyake Y., Yamaguchi I. Amlodipine improves vascular function in patients with moderate to severe hypertension // J. Cardiovasc Pharmacol. - 2003. - N 42(2) - P. 296 - 303.  
8. Phillips J.E., Mason P.R. Inhibition of oxidized LDL aggregation with the calcium channel blocker amlodipine: role of electrostatic interactions // Atherosclerosis. - 2003. - N 168(2). - P. 239 - 244.  
9. Pitt B., Byington R., Furberg C. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events // Circulation. - 2003. - N 42(2) - P. 296-303.  
10. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel

blocker vs diuretic // JAMA. - 2002. - N 288. - P. 2981-2997.  
11. Zacharieva S., Shigarminova R., Nacher E. et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on

blood pressure and bone markers in menopause // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. - 2003. - N 25(3) - P. 209-213.

#### SUMMARY

### THE RESULTS OF MODIPIN MONOTHERAPY IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION (SECONDARY CORONARY PREVENTION)

Kapanadze S., Dolidze N., Bakhutashvili Z., Latsabidze N., Chapidze L.

*Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

The goal of the present study was to evaluate the safety and efficacy of the third generation calcium antagonist - modipin (amlodipin, Asfarma, Turkey) in 29 patients with coronary atherosclerosis and arterial hypertension. In addition, some pleiotropic actions were examined. On the background of 5-10mg/day modipin monotherapy during the 3-month study period the target systolic and diastolic blood pressure were achieved in 64 and 51% of cases. Modipin revealed some antiatherogenic efficacy as well. Pleiotropic

effects of the drug were particularly expressed in restoring endothelial function reducing degree of hyperlipoperoxidemia and inhibition of platelet aggregation. There were positive changes in functional class of angina. Clinical safety was good. Consequently the present trial supports the use of modipine in all coronary artery disease patients with moderate or severe arterial hypertension.

**Key words:** modipine, CHD, hypertension, pleiotropic effects.

#### РЕЗЮМЕ

### РЕЗУЛЬТАТЫ МОНОТЕРАПИИ МОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (ВТОРИЧНАЯ КОРОНАРНАЯ ПРЕВЕНЦИЯ)

Капанадзе С.Д., Долидзе Н.К., Бахуташвили З.В., Лацабидзе Н.Э. Чапидзе Л.А.

*Центр неотложной кардиологии, Тбилиси, Грузия*

В исследование были включены 29 больных коронарной болезнью сердца с сопутствующей артериальной гипертензией. Лечение проводилось антагонистом кальция третьего поколения - модипином (амлодипин, Asfarma, Турция) в суточной дозе 5-10 мг в течение 3-х месяцев.

Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления на фоне монотерапии модипином характеризовалась отчетливым гипотензивным действием препарата как в дневные, так и в ночные периоды суток. Целевые уровни систолического и диастолического артериального давления были достигнуты в 64% и 51% случаев соответственно. В частоте сердцебиения, фракции выброса левого желудочка и параметрах липидного профиля достоверных изменений не наблюдали. На фоне лечения модипином выявлены также некоторые плеотропные эффекты препарата: достоверное улучшение эндотелиальной фун-

кции по показателям динамики концентрации оксида азота в крови (от  $8,7 \pm 1,3$  мкмоль/л до  $19,3 \pm 3,7$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), снижение уровня липопероксидов (от  $2,57 \pm 0,44$  мкмоль/л до  $1,59 \pm 0,19$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ), отражающее уменьшение степени перекисного окисления липидов, а также антиагрегационная способность и хорошая переносимость с минимальными побочными эффектами.

Таким образом, наряду с гипотензивной эффективностью, препарат модипин обладает и некоторым антиатерогенным действием. Исходя из этого, его можно с успехом применять для лечения больных коронарным атеросклерозом с сопутствующей артериальной гипертензией с целью профилактики прогрессирования атеросклеротического процесса.

*Рецензент: д.м.н., проф. Д.Л. Цискаришвили*

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ВЫЗВАННОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Кобаладзе Н.И., Цибадзе Т.А., Якобашвили М.А., Табидзе Г.А.

НИИ кардиологии им. акад. М.Д. Цинамзгвривили

Многочисленные клинические исследования убедительно продемонстрировали высокую эффективность ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) различного происхождения, включая идиопатическую дилатационную кардиомиопатию (ДКМП) [2]. Несмотря на положительные изменения, произошедшие в последние годы в лечении больных с ДКМП, прогноз жизни при этом тяжелом заболевании сердца по-прежнему остается неблагоприятным [4,8].

Целью настоящего исследования явилось определение влияния различных режимов медикаментозной терапии на клинический статус и систолическую функцию левого желудочка сердца у больных дилатационной кардиомиопатией.

**Материал и методы.** Исследован 31 больной ДКМП (27 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $46 \pm 2$  года). Диагноз ДКМП ставили в соответствии с критериями ВОЗ (1995) [3]. В результате рандомизации были выделены 3 группы больных. Больным I группы ( $n=9$ ) назначалось стандартное лечение ХСН: сердечные гликозиды, мочегонные препараты, периферические вазодилататоры в индивидуально подобранных дозах. Больные II группы ( $n=11$ ) в дополнение к стандартному лечению получали энап (эналаприл) в дозе 10-20 мг/сут. Больные III группы ( $n=11$ ) дополнительно к стандартному лечению принимали аккупро (квинаприл) 10-20 мг/сут., начиная с 5 мг/сут. с постепенным титрованием дозы до 20 мг/сут.

Функциональный класс ХСН оценивался в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). В качестве теста с физической нагрузкой использовалась 6-минутная ходьба по больничному коридору. У всех больных измерялось арте-

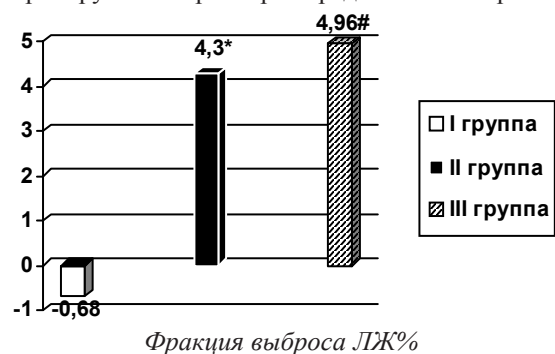
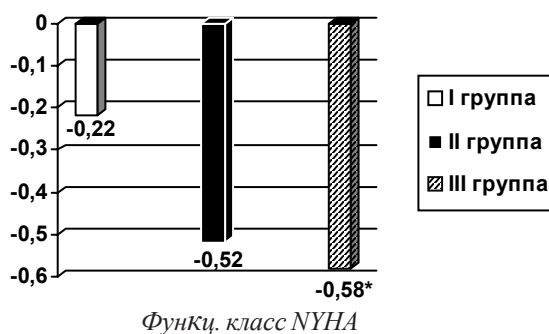
риальное давление (АД) и рассчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС).

Эхокардиография производилась на аппарате "Toshiba SSH 65 A" (Япония) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [9]. В М-режиме определялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ), конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСП) размеры сердца, рассчитывались конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, фракция выброса (ФВ). Определялась масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и рассчитывался индекс ММЛЖ.

Статистическая обработка материала производилась с помощью программного пакета "STATISTICA" фирмы "Stat Soft, Inc" с использованием стандартных методов статистики с вычислением парного и непарного критериев Стьюдента для оценки достоверности соответственно внутри межгрупповых различий. Данные представлены  $M \pm SD$ . За статистическую достоверность различий принималось значение  $p < 0,05$  [1].

**Результаты и их обсуждение.** Исходная клиническая характеристика и данные эхокардиографического исследования больных ДКМП достоверно не различались по всем контролируемым параметрам.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по влиянию на клинические параметры (функциональный класс NYHA, толерантность к физической нагрузке по результатам пробы с 6-минутной ходьбой) и эхокардиографические параметры, отражающие систолическую функцию ЛЖ. Относительные изменения основных контролируемых параметров представлены на рис. 1, 2.



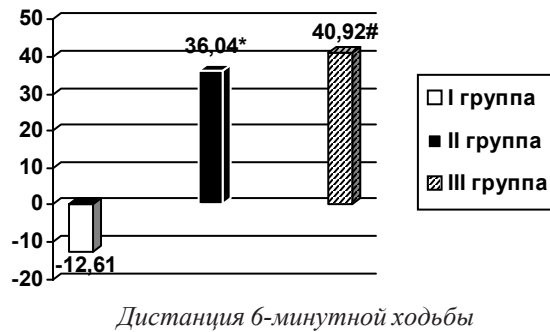


Рис. 1. Относительные изменения клинических и эхокардиографических параметров под влиянием различных режимов лечения больных ДКМП

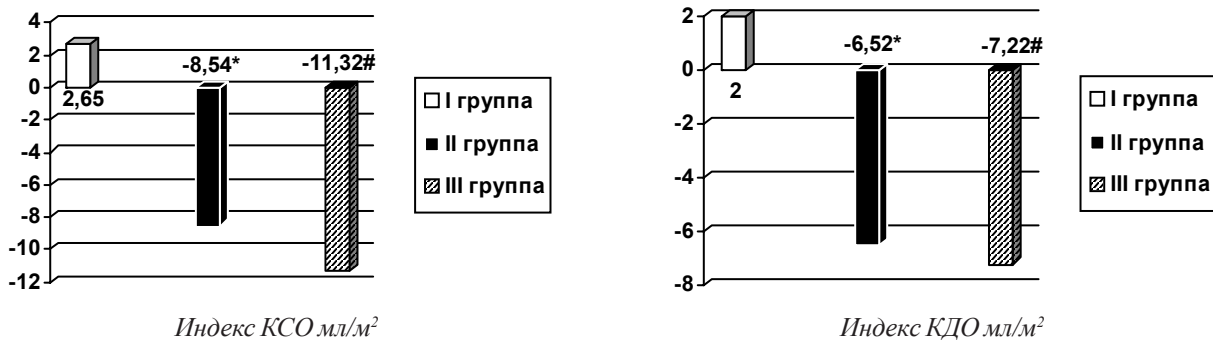


Рис. 2. Относительные изменения клинических и эхокардиографических параметров под влиянием различных режимов лечения больных ДКМП

Как видно из рис. 1, после 6-месячного лечения, функциональный класс достоверно снизился в I и II группах, достоверно - в III группе ( $p < 0,05$ ). Дистанция, проходимая во время пробы с 6-минутной ходьбой, достоверно уменьшилась на фоне стандартной терапии (в среднем на 12,61 м) и достоверно возросла на фоне приема как энапа (в среднем на 36,04 м), так и аккупро (в среднем на 40,92 м).

Под влиянием лечения только в группе аккупро произошло достоверное (по сравнению с двумя другими группами) снижение систолического АД (в среднем на 13 мм). Диастолическое АД во всех 3-х группах изменялось недостоверно. Относительное снижение ЧСС было достоверным только в группе больных, получавших аккупро, в среднем, на 10 ударов в минуту.

В результате 6-месячного лечения в I группе показатели систолической функции ЛЖ (ФВ) имели недостоверную тенденцию к ухудшению. В то же время во II и III группах выявлено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (не 14% и 15%, соответственно). Эхокардиографические показатели индексов КСО и КДО уменьшились достоверно во II и III группах в отличие от I группы ( $p < 0,01$ ). Отмечено также достоверное различие между группами энапа и аккупро ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали благоприятные эффекты 6-месячной терапии ингибиторами АПФ у больных ДКМП. Внутригрупповой анализ показал, что длительное применение ингибиторов АПФ сопровождается уменьшением выраженных симптомов ХСН, повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением функционального класса по NYHA, что согласуется с данными других авторов [7]. Длительная терапия энапом и аккупро сопровождалась улучшением систолической функции ЛЖ. В то же время выявлены достоверные различия преимущества аккупро над эффектами энапа, что можно объяснить более выраженным аффинитетом аккупро к тканевой ренин-ангиотензин алдестероновой системе [5,6,10], обуславливающим улучшение эндотелиальной дисфункции и способствующим уменьшению ремоделирования сердца у больных ХСН на фоне ДКМП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика. – 1998.
2. Cohn J.N., Johnson G., Zeische S. et al. [v-HeFT]. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive failure // N. Engl. J. Med. – 1991. - N325. – P. 303-310.
3. Cohn J.N. Critical review of heart Failure: the role of left

- ventricular remodeling in the therapeutic response // *Clin Cardiol.* – 1995. – N18. – Suppl. IV. – P. IV<sub>4</sub>-IV<sub>12</sub>.
4. Di Lenazde A., Secoli G., Perkan A. et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group // *Br. Heart J.* – 1994. – N72. – P. S46-S51.
5. Haefeli W.E., Linder L., Luscher T.F. Quinaprilat induces arterial vasodilatation mediated by nitric oxide in humans // *Hypertension.* – 1997. – N 30. – P. 912-917.
6. Nakamura M., Funokoshi T., Arakawa N. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelium-dependent peripheral vasodilatation in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1994. – N 24. – P. 1321-1327.
7. Nony P., Boissel J. P. Gizard P. et al. Relative efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality of patients with congestive heart failure: implications of randomized trials and role of the aetiology (ischaemic or non-ischaemic) of heart failure // *Eur. Heart J.* – 1992. – N13. – P. 1101-1108.
8. Prazak P., Pfisterer M., Osswald S. et al. Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 1996. – N17. – P. 251-257.
9. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo et al. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: result of a survey of echocardiographic measurements circulation // *Eur. Heart J.* – 1978. – N58. – P. 1072-1083.
10. Sebastian J.L., McKinney W.P., Kaufman J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Pharmacotherapy.* – 1989. – N 9(2). – P. 82-87.

## SUMMARY

### ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR TREATMENT OF HEART FAILURE DUE TO DILATED CARDIOMYOPATHY

**Kobaladze N., Tsibadze T., Iakobashvili M., Tabidze G.**

*Institute of Cardiology, Tbilisi, Georgia*

To assess effects of enalapril and Accupro on clinical status left ventricular remodeling and systolic function in patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy. Study structure: Randomized, open, controlled, duration – 6 months. Patients: 31 patients with dilated cardiomyopathy (mean age 46±2 years). Treatment groups: Standard therapy (glycosides, diuretics, peripheral vasodilators) – 9 patients; Standard therapy plus enalapril (10-20 mg/day) – 11 patients; standard therapy plus accupro (slow titration from 5 to a maximum 20 mg/day) – 11 patients. Criteria of evaluation. NYHA functional class, 6 – minute wall test, echocardiographical parameters of left ventricular systolic function, while some parameters of remodeling deteriorated.

Standard therapy did not change clinical status or left ventricular systolic function, while some parameters of remodeling deteriorated. Enalapril improved clinical status, left ventricular systolic function and affected favorably left ventricular remodeling.

Accupro compared with enalapril produces greater influence on left ventricular remodeling. Our study suggests that intrinsic differences exist between quinaprilat and enalaprilat that determine the ability to improve endothelium vasodilatation, their different affinity to tissue ACE.

**Key words:** chronic heart failure, dilated cardiomyopathy, angiotensin converting enzyme inhibitors, enalapril, accupro.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ВЫЗВАННОЙ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ, ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

**Кобаладзе Н.И., Цибадзе Т.А., Якобашвили М.А., Табидзе Г.А.**

*НИИ кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвршвили*

Целью настоящего исследования явилось определение влияния различных режимов медикаментозной терапии на клинический статус и систолическую функцию левого желудочка сердца у больных хронической сердечной недостаточностью вызванной дилатационной кардиомиопатией.

Исследован 31 больной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (27 мужчин и 4 женщины, средний возраст 46±2 года). В результате рандомизации были выделены 3 группы больных. Больным I группы назначалось стандартное лечение. Больные II группы дополнительно получали энап, а больные III группы – аккупро.

После 6-месячного лечения функциональный класс ХСН достоверно снизился в I и II группах, достоверно в III группе (p<0,05). Дистанция, проходимая во время пробы с 6-минутной ходьбой уменьшилась, в среднем, на 12,61 м в I группе, однако возросла в группе больных как при лечении энапом (в среднем, на 36,04 м), так и акупро (в среднем, 40,92 м).

В результате 6-месячного лечения показатели систолической функции ЛЖ (ФВ) имели тенденцию к ухудшению в I группе. В то же время во II и III группах выявлено увеличение ФВ ЛЖ. Индекс конечного систолического объема и конечного диастолического объема достоверно уменьшились во II и III группах в отличие от I группы (p<0,01). Отмечается достоверное различие между группами энапа и аккупро (p<0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования показали благоприятные эффекты 6 месячной терапии

ингибиторами АПФ у больных ХСН. В то же время выявлено достоверное различие преимущества аккупро над эффектом знапа, что можно объяснить более выраженным аффинитетом аккупро к тканевой ренин-

ангиотензин алдестероновой, обуславливающим улучшение эндотелиальной дисфункции.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Т. Мамаладзе*

*Научная публикация*

## ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Абуладзе Г.В., Бурдиашвили Б.Ш., Джаши И.М., Нарсия Е.В., Кантария Д.А.

*НИИ кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвришвили*

Фибрилляция предсердий (ФП) наиболее часто встречающаяся форма аритмии в клинической практике. Частота проявления этого вида нарушения ритма сердца увеличивается в возрасте от 0,5 до 13% в общей популяции. ФП как независимый фактор повышает общую смертность в 1,5-2 раза [8,5].

Актуальность проблемы ФП обусловлена как неуклонным ее ростом, так и высоким уровнем инвалидизации и летальности. Все это подчеркивает медицинскую и социальную значимость этой патологии [4,9].

Одной из причин развития ФП служит хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [3]. В генезе ФП огромное значение имеют структурные нарушения – структурное ремоделирование миокарда предсердий [10]. Больные ФП, развившейся на фоне ХСН, имеют ряд особенностей по сравнению с общей популяцией больных, страдающих этим нарушением сердечного ритма [6,7]. В связи со снижением сократительной функции сердца такие больные предрасположены к развитию опасных для жизни желудочковых нарушений ритма, особенно в виде проаритмогенных эффектов в результате применения антиаритмиков.

В настоящее время важно знать, что больные ХСН и ФП представляют крайне неоднородную, с патогенетической точки зрения, группу. В связи с этим, не только

использование специфической антиаритмической терапии, действующей на электрофизиологический субстрат миокарда предсердий, является залогом успеха у этой категории больных, но и блокада ренин-ангиотензиновой системы, регуляция токов ионов через ионные каналы, а также воздействие на другие механизмы.

По данным Американской ассоциации кардиологов и Европейского кардиологического общества частота выявления ФП увеличивается с возрастанием степени функционального класса ХСН [2,11].

Целью исследования явилась оценка эффективности действия комбинированной терапии – антиаритмического препарата (кордарона) с ингибитором ангиотензин превращающего фермента (диритона - лизиноприла) у больных фибрилляцией предсердий на фоне хронической сердечной недостаточности.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 29 больных в течение 12 недель с персистирующей формой ФП и ХСН (II – III ф.к. по NYHA). Среди них были 19 мужчин и 10 женщин в возрасте 32-78 лет. У всех больных основным заболеванием была ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. ФП клинически носила персистирующий характер и была документирована с помощью эхокардиографии (ЭКГ) и Холтеровского мониторирования. В зависимости от проводимого ле-



чения, больные были разделены на 2 группы: в I группу вошли 18 больных, которым был назначен кордарон и диротон (компания "Гедеон Рихтер" – Венгрия), во II группу – 11 больных, получавших кордарон для сохранения синусового ритма и предупреждения рецидивов в межприступном периоде. Кордарон больные получали 200-300 мг/сут., диротон – 5-10 мг/сут. Кроме стандартного лечения больные также принимали варфарин под контролем Международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0-3,0.

До и после окончания лечения проводилась двухмерная ЭКГ на ультразвуковом аппарате с оценкой систолической функции левого желудочка. Исследовали конечный систолический (КСР) и конечный диастолический (КДР) размеры, фракцию выброса (ФВ), степень укорочения переднезаднего размера в систолу (% DS), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Статистическая обработка полученных данных была проведена по стандартным методам вариационного анализа (критерий *t* Стьюдента).

Таблица. Показатели структурного ремоделирования левого желудочка у больных до и после лечения

| Показатели | I группа (n=18) |               | II группа (n=11) |               |
|------------|-----------------|---------------|------------------|---------------|
|            | до лечения      | после лечения | до лечения       | после лечения |
| КСР, мм    | 38,6±2,0        | 35,0±1,0      | 38,2±1,0         | 37,0±0,6      |
| КДР, мм    | 52,8±1,8        | 51,0±0,3      | 52,7±0,5         | 52,0±0,3      |
| ТЗС, мм    | 12,0±2,0        | 11±0,2        | 12±1,0           | 12±0,3        |
| ТМЖП, мм   | 12,5±0,2        | 10,1±1,0      | 11,5±0,3         | 11,5±0,2      |
| ФВ%        | 43,7±1,0        | 48,0±0,8      | 45,0±1,0         | 45,1±0,7      |

примечание: -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными показателями до лечения,

КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно – диастолический размер,

ТЗС – толщина задней стенки, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ФВ – фракция выброса

Полученные данные совпадают с данными других авторов [11] о способности ингибиторов АПФ улучшать сократимость миокарда, тормозить или предотвращать дилатацию левого желудочка, значительно уменьшать размеры (КСР и КДР) левого желудочка и увеличивать показатели ФВ.

В процессе лечения на нашем материале у больных I группы более значительно уменьшались конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, по сравнению с больными II группы; отмечалась регрессия клинических симптомов и улучшение функционального класса (ФК) ХСН, а также значительное уменьшение количества рецидивов ФП.

Таким образом, диротон в сочетании с кордароном благоприятно влияет на клиническое течение заболевания (ХСН и ФП), корригирует ремоделирование

**Результаты и их обсуждение.** При анализе клинического статуса за время исследования рецидивы аритмии были выявлены у 2-х пациентов I группы и у 5-и пациентов II группы. Явления сердечной недостаточности значительно уменьшились у больных I группы (15 больных) по сравнению со II группой (6 больных).

Анализ динамики эхокардиографических параметров показал, что на фоне сочетанного применения диротона и кордарона (I группа) КДР и КСР уменьшились по сравнению со II группой, больные которой получали только кордарон (на фоне основного лечения). Показатель DS в I группе повысился на 5,7%, а во II группе больных снизился на 14,5%. ФВ у больных I группы возросла на 4,3%, а у больных II группы незначительно снизилась. Параметры ТЗС и ТМЖП у больных, принимавших диротон в комбинированной терапии, уменьшались, а у больных, не леченных ингибитором АПФ – увеличивались.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о более выраженном структурном ремоделировании левого желудочка у пациентов, не получавших комбинированное лечение (таблица)

лирование миокарда левого желудочка, позволяет снизить риск развития ФК ХСН, поддерживает синусовый ритм за период лечения, уменьшая количество приступов ФП, и тем самым улучшает прогноз у этой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев В.С., Терещенко С.Н., Кобалава Ж.Д. и др. Периндоприл в лечении сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда при различном генотипе АПФ // Кл. фармакол. и тер. – 2000. - N4. – С. 22-26.
2. ACE /AHA/ESC Guidelines for the management of patient with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – N 38(4). – P. 1-70.
3. Brugada R. Familial form of atrial fibrillation. In book: atrial fibrillation. – Barcelona: 2000. – P. 65-69.
4. Borini G., Biffi M., Capucci A. et al. Oral propafenone to convert recent – onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease // Ann Intern Med. – 1997. -

- N126. – P. 621-4.  
5. Falk R.H. Atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2001. - N344. – P. 1067-1078.  
6. Campbell RWF. Atrial fibrillation: management with class I C drugs. In book: atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic strategies. - Inc. Armonk. – NY: 1994. – P. 273-87.  
7. Falk R.H. Atrial fibrillation. // In book: Cardiac Arrhythmia. – Baltimore: 1995 – P. 803-828.  
8. Kannel N.B., Wolf P.A. et al. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population – based estimates // Am. J. Cardiol. – 1998. - N82. – P. 2-9.  
9. Kopecky S.L., Gersh B.I., McGoon M.D. et al. The natural history of lone atrial fibrillation: A population – based study over three decades // N. Engl. J. Med. – 1987. – N 317. – P. 669 – 74.  
10. Kottkamp H., Haverkamp W., Borggrefe M et al. The role of “Class III” antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation. In book: Atrial fibrillation. Mechanisms and therapeutic strategies. - Inc. Armonk. – NY: 1994. – P. 287-307.  
11. Levy S., Breithardt G., Campbell R.W.F. et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management // Eur. Heart J. – 1998. - N19. – P. 1294-1320.

## SUMMARY

### OPTIMAL APPROACH TO THE TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

**Abuladze G., Burdiashvili B., Jashi I., Narcia E., Kantaria D.**

*Tsinamdsgrishvili Institute of Cardiology, Tbilisi, Georgia*

Atrial fibrillation (AF) is one of the most frequently seen arrhythmia. Optimal strategy of its treatment still remains a serious problem. The goal of the investigation was the evaluation of the efficacy of combined treatment of AF with Cordaron and ACE inhibitor Diron (lizinopril) (D) in patients with chronic heart failure (CHF). 29 patients (32-78 years old) with persistent AF and CHF (II – III class NYHA) were under observation. The treatment with C 200 – 300 mg/day and D 5 -10mg/day for 12 weeks resulted in improvement of clinical status of the patients, improvement in functional class of CHF, decrease in frequency of recurrences of AF in comparison with patients who were not given ACE inhibitor. Ultrasound study showed that combined therapy increases myocardial contractility corrects left ventricular remodeling, maintains the sinus rhythm and improve prognoses in this category of the patients.

The use of ACE inhibitor D in antiarrhythmic (antirecurrent) therapy together with C is optimal in patients with persistent AF CHF.

**Key words:** persistent fibrillation, atrial fibrillation, ACE, inhibitor, remodeling.

## РЕЗЮМЕ

### ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Абуладзе Г.В., Бурдиашвили Б.Ш., Джаши И.М., Нарсия Е.В., Кантария Д.А.**

*НИИ кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвршвили*

Фибрилляция предсердий (ФП) - одна из самых распространенных форм нарушения ритма сердца, однако выбор оптимальной стратегии лечения этой аритмии до настоящего времени остается сложной проблемой.

Цель исследования оценка эффективности действия комбинированного применения кордарона и ингибитора АПФ – диротона (лизиноприла) у больных с фибрилляцией на фоне хронической сердечной недостаточности. Исследовали 29 больных в возрасте 32-78 лет с персистирующей ФП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (II – III ф.к. по NYHA).

В результате 12-недельного наблюдения на фоне лечения кордароном – 200-300 мг/сут и диротоном - 5-10 мг/сут выявилось улучшение клинического статуса больных, снижение функционального класса ХСН, значительное уменьшение числа рецидивов ФП по сравнению с группой больных, не получавших ингибитор АПФ.

Анализ эхокардиографических параметров показал, что сочетанная терапия повышает сократимость, корригирует ремоделирование миокарда левого желудочка, поддерживает синусовый ритм и улучшает прогноз у этой категории больных.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Т. Мамаладзе*

## СОСТОЯНИЕ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Хараишвили В.И., Воробьева Е.О.

*Тбилисский государственный медицинский институт, кафедра детских инфекционных болезней;  
Институт лучевой и интервенционной диагностики АН Грузии*

В течение последних нескольких десятилетий большое внимание уделяется повышению уровня протозойных инфекций, в том числе лейшманиозу. Контроль над указанной инфекцией связан с определенными трудностями [6,7].

В Грузии также наблюдается повышение уровня заболеваемости висцеральным лейшманиозом и борьба с ним представляет серьезную проблему. В нашей стране эта патология встречается преимущественно в детском возрасте (0-5 лет), протекает длительно и тяжело, в случае отсутствия этиотропной терапии часто заканчивается летально [4]. На основании литературных источников и собственных клинических исследований, больные висцеральным лейшманиозом склонны к кровотечениям [5,8]. У пациентов довольно часто встречаются носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, иногда желудочно-кишечные кровотечения [5]. Особое значение имеет установить непосредственную причину кровоточивости при этой патологии; выяснить нарушено только тромбоцитарное звено или наблюдаются изменения также в плазменной системе гемостаза, ведущей к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Учитывая, что геморрагический синдром представляет серьезную опасность для жизни больных и требует неотложных терапевтических мероприятий, мы сочли необходимым провести исследования с целью диагностики его патогенеза и своевременного выявления этих нарушений. Геморрагический синдром при некоторых инфекционных патологиях может быть обусловлен синдромом ДВС.

Для выявления нарушений гемокоагуляции мы провели исследование маркеров внутрисосудистой активации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибрина/фибриногена (Д-димеров).

Как известно, трансформация фибриногена в фибрин осуществляется в несколько этапов и является конечным результатом свертывания. При некоторых формах патологии, характеризующихся внутрисосудистым свертыванием крови, этот процесс завершается на проме-

жуточных стадиях, в связи с чем в крови начинает циркулировать повышенное количество фибрин-мономеров и олигомеров. В литературе эти комплексы принято обозначать как РФМК [1,2]. Повышение уровня РФМК в крови имеет большое диагностическое значение, т.к. является маркером тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови.

Кроме РФМК, маркерами внутрисосудистой активации считаются продукты деградации фибрина/фибриногена (Д-димеров). Выявление Д-димеров в плазме свидетельствует об активации фибринолиза. Повышение продуктов деградации фибрина/фибриногена в крови является ранним диагностическим показателем ДВС синдрома [3].

Целью нашего исследования явилась оценка функционального состояния гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом.

**Материал и методы.** Исследовано 45 детей, среди них в возрасте до года было 4 ребенка, от 1-3 лет – 20 детей, от 3-5 лет – 4, в пределах 4-14 лет – 5 детей и 12 подростков старше 14 лет. Маркеры внутрисосудистой активации-растворимые фибрин-мономерные комплексы и продукты деградации фибрина/фибриногена-(Д-димер) изучали у 45 больных висцеральным лейшманиозом до и после лечения (с 20-25 дневным интервалом). Из них 1 больной умер с тяжелым геморрагическим синдромом, причиной которого было развитие терминальной фазы ДВС синдрома.

В исследовании использовались методики, оценивающие степень внутрисосудистой активации: определение РФМК в плазме проводили орто-фенантролиновым тестом по Момоту А.П. и соавт. [2], используя набор реактивов фирмы “Ренам” (Россия). Принцип метода заключается в появлении в плазме, содержащей РФМК, зерен (паракоагулянта) фибрина после добавления к ней раствора фенантролина. Тест считается положительным, если в первые 120 секунд регистрируются хорошо видимые в проходящем свете зерна паракоагулянта. Отмечая время их появления в секундах, по таблице, прилагаемой к набору реактивов, определяли количество РФМК в исследуемой плазме. Нормальные величины равны 3,5-4,0X10<sup>12</sup> г/л.

Определение уровня Д-димера в плазме проводили с помощью набора реактивов “FDP-Slidex-direct”, выпускаемой фирмой “Bio Merieux Sa” (Франция). Метод основан на способности латексных частиц с мобилизованными на них моноклональными антителами аг-глютинировать в присутствии Д-димера. Нормальные величины-500 мкг/мл.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистической программы SPSS-11.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенных нами клинических исследований выявлено повышение РФМК в крови у 80% больных. Средний показатель РФМК до лечения глукантимом при средней тяжести болезни составил  $4,7 \pm 1,17 \times 10^{12}$  г/л, а при тяжелой форме -  $6,7 \pm 2,2 \times 10^{12}$  г/л (норма -  $3,5-4,0 \times 10^{12}$  г/л). Больным проводилось антимоноиазное лечение в течение 20-25 дней. Повторное обследование было проведено после лечения. Показатели концентрации РФМК в плазме больных при I и II анализе приведены в таблице 1.

Таблица 1. Концентрация РФМК в плазме больных висцеральным лейшманиозом до (I) и после (II) лечения

| Показатель |     | Норма   | Средне-тяжелая форма<br>(n=24) | Тяжелая форма<br>(n=21) |
|------------|-----|---------|--------------------------------|-------------------------|
| РФМК (I)   | m±n | 3,5-4,0 | 4,7±1,17                       | 6,7±2,2                 |
|            | p   |         | 0,198                          | 0,003                   |
| РФМК (II)  | m±n | 3,5-4,0 | 3,5±0,06                       | 3,65±0,38               |

Как видно из таблицы, в динамике показатели уменьшились, что статистически достоверно для тяжелой формы болезни  $p=0,003$ .

Что касается концентрации Д-димера в плазме, его увеличение выявлено у 95,6% больных. Средний показате-

ль Д-димера до лечения глукантимом при средней тяжести формы болезни составил  $1021 \pm 294$  мг/мл, а при тяжелой форме болезни -  $1862 \pm 688,6$  мг (норма-500 мг/мл). Показатели концентрации Д-димеров в I и II анализах представлены в таблице 2.

Таблица 2. концентрация Д-димера в плазме больных висцеральным лейшманиозом до (I) и после (II) лечения

| Показатель |       | Норма | Средне-тяжелая форма<br>(n=24) | Тяжелая форма<br>(n=21) |
|------------|-------|-------|--------------------------------|-------------------------|
| Д-димер I  | m ± n | < 500 | 1021±294                       | 1862±688,6              |
|            | p     |       | 0,04                           | 0,023                   |
| Д-димер II | m ± n | < 500 | 657±109,6                      | 857±196,7               |

Как видно из таблицы 2, в динамике показатель Д-димера уменьшился, что статистически достоверно  $p=0,04$  и  $p=0,023$ .

В результате проведенного нами исследования выявлено, что особенно высокие показатели растворимых фибриномономерных комплексов и Д-димера отмечаются при тяжелом течении висцерального лейшманиоза. Между маркерами внутрисосудистой активации и тяжелым течением заболевания отмечается статически достоверная корреляционная связь  $p < 0,001$ , а количеством тромбоцитов и маркерами внутрисосудистой активации - обратная корреляционная связь. Известно, что во время висцерального лейшманиоза развивается панцитопения, значительно снижается количество тромбоцитов, что еще более усугубляется развитием ДВС синдрома и соответственно повышается риск развития геморрагического синдрома.

Проведенными исследованиями выявлено, что у детей висцеральный лейшманиоз протекает с выражен-

ными осложнениями, преимущественно с геморрагическим синдромом, что обусловило летальный исход в 2,2% случаев.

Изучение РФМК и продуктов деградации фибрина/фибриногена (Д-димеров) у больных висцеральным лейшманиозом показало, что при указанной патологии имеет место активация внутрисосудистого свертывания крови, особенно при тяжелом течении болезни. Изучение этих маркеров имеет диагностическое и прогностическое значение, позволяет применять соответствующую патогенетическую терапию. Лечение больных висцеральным лейшманиозом требует не только антипротозойной, но и патогенетически обоснованной терапии нарушений свертывающей системы крови.

Из полученных показателей явствует, что у больных висцеральным лейшманиозом повреждена система гемостаза - отмечается активация внутрисосудистой свер-

тываемости крови. Ранняя диагностика заболевания и соответствующее своевременное лечение могут значительно уменьшить развитие случаев декомпенсированной формы ДВС синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Баркаган З.С. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск: 1980.
2. Момот А.П., Баркаган З.С., Елькомов В.А. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста // Клин. лаб. д-ка. - 1996. - N4. - С. 17-22.
3. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Изд. Мед. - 2000.
4. Чубабрия Г., Зенаишвили О. // Мед. Паразитология. - 2002. - N2. – С. 14-16.
5. Abdelmoula M.S., Mhamdi Z., Amri F., Tebib N., Ben Dridi M.F. Visceral Leishmaniasis in children: prognostic factors // Tunis Med. – 2003. – N 81(8). - P. 535-9.
6. John D. Visceral Leishmaniasis. - Broun University School of Medicine. – USA. - 2002.
7. Maria B.Lee, Holly M. Current Approaches to Leishmaniasis // Infect Med. – 1999. - N 16(1). – P. 34,37-45.
8. Valladares J.E., Ruiz De Gopegui R. Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs // Res Vet Sci. – 1998. – N 64(3). – P. 195-8.
9. Corona M., Ciaramella P., Pelagalli A. Haemostatic disorders in dogs naturally infected by *Leishmania infantum* // Vet. Res. Commun. – 2004. – N 28. - Suppl 1. – P. 331-4.
10. Ciaramella P., Pelagalli A., Cortese L. Altered platelet aggregation and coagulation disorders related to clinical findings in 30 dogs naturally infected by *Leishmania infantum* // Vet. J. – 2005. – N 169(3). – P. 465-7.

## SUMMARY

### STUDY OF INTRAVASCULAR COAGULATION ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH VISCERAL LEISHMANIASIS

Lomtadze M., Khochava M., Shalamberidze I., Kharai-shvili V., Vorobyova E.

*Department of Pediatric Infectious Diseases, Tbilisi State Medical University; Research Institute of Medical Radiology and Intervention Diagnostics, Georgian Academy of Sciences*

During last decades significant attention has been paid to the increase of protozoal infections including leishmaniasis. The management of this disease is rather problematic.

Significant increase of cases of this disease was observed in Georgia as well. The problem of visceral leishmaniasis is very important nowadays. According to references and our clinical experience patients with visceral leishmaniasis are predisposed to bleeding.

The objective of our study was the assessment of functional status of hemostasis in patients with visceral leishmaniasis. We have studied the intravascular activation markers of blood coagulation – the soluble fibrin-monomeric complexes (SFMC) and fibrinogen/fibrin degradation products (D-dimer) in order to reveal the disorders of hemocoagulation.

SFMC and D-dimer we studied in 45 patients with visceral leishmaniasis before and after treatment (with 20-25 day intervals). One patient with severe generalized bleeding died within 72 hours of admission.

SFMC measurements were conducted by the orthophenanthroline test (Renam, Russia). D-dimer level was measured using FDP-Slidex Direct kit (Bio-Meriu, France).

Especially high levels of SFMC and D-dimer have been revealed in cases of severe form of visceral leishmaniasis. SFMC level was increased by 80% ( $p=0,003$ ), and D-dimer level by 95,6% ( $p=0,023$ ). There was correlation between numbers of platelets and intravascular blood coagulation markers.

Investigation of SFMC and D-dimer showed that in case of visceral leishmaniasis activation of intravascular coagulation takes place, particularly during the severe forms of the disease. Study of these markers is of the diagnostic and prognostic importance and for the initiation of treatment at an early stage of infection, which may potentially avoid the possibility of developing an uncompensated DIC.

**Key words:** visceral leishmaniasis, fibrinogen/fibrin degradation products.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Хараишвили В.И., Воробьева Е.О.

*Тбилисский государственный медицинский институт, кафедра детских инфекционных болезней; Институт лучевой и интервенционной диагностики АН Грузии*

Целью исследования явилась оценка функционального состояния гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом.

Проведено исследование маркеров внутрисосудистой активации - растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и продуктов деградации фибри-

на/фибриногена (Д-димеров) у 45 больных висцеральным лейшманиозом до и после лечения (с 20-25 дневным интервалом).

В результате выявлено, что высокие показатели растворимых фибрин-мономерных комплексов и Д-димера отмечаются при тяжелом течении висцерального лейшманиоза. Повышение РФМК в крови отмечалось у 80% больных ( $p=0,003$ ), а Д-димера - у 95,6% больных ( $p=0,023$ ).

Из полученных показателей явствует, что у больных висцеральным лейшманиозом повреждена система гемостаза - отмечается активация внутрисосудистой свертываемости крови. Ранняя диагностика заболевания и своевременное лечение обеспечат уменьшение случаев декомпенсированной формы ДВС синдрома.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.А. Хочава*

*Научная публикация*

## ИЗМЕНЕНИЯ pH И КИНЕМАТИЧЕСКОЙ ВЯЗКОСТИ СОДЕРЖИМОГО ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ПРЕДКАМЕННОЙ СТАДИИ ХОЛЕЛИТИАЗА

Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Б.К., Гелбахиани Г.П., Зедания З.С., Борчашвили А.Е.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра №5 внутренней медицины*

Установлено, что развитие и прогрессирование желчно-каменной болезни зависит от концентрации и соотношения составляющих компонентов желчи [2,6] и возрастание в содержимом желчного пузыря холестерина, билирубина и неорганических солей является высоким риском для формирования конкрементов, хотя это не всегда достаточно для нарушения коллоидной стабильности и осаждения составляющих его компонентов [1]. При наличии такого риска значительная роль в запуске и течении процесса кристаллизации отводится физико-химическим свойствам его содержимого, изменения которых могут предшествовать формированию камня [3,4]. Известно, что при желчно-каменной болезни время нуклеации содержимого желчного пузыря намного меньше, чем у практически здоровых, хотя помутнение содержимого желчного пузыря и образование осадка не происходит при наблюдении *in vitro* минимум 15-20 часов [5]. На уровень нуклеации, также как на физико-химические свойства содержимого желчного пузыря, может влиять инфицирование желчных путей микробами [8,9] и вирусом гепатита В, важная роль которого в патогенезе желчно-каменной болезни общепризнанна.

Целью нашего исследования явилось изучение показателей pH и кинематической вязкости содержимого

желчного пузыря во время приема порции В и их изменений спустя 7 часов у пациентов с билиарным осадком в желчном пузыре и установление их связи с инфицированием.

**Материал и методы.** Нами исследован 31 больной, в возрасте от 25 до 55 лет, с билиарным осадком в просвете желчного пузыря (основная группа) и 5 здоровых лиц (контрольная группа). Ни один из них не нуждался в операционном лечении и не проводил медикаментозного лечения. Всем обследованным проводилось дуоденальное зондирование стерильным зондом. Одна часть полученной порции В в стерильной посуде транспортировалась в лабораторию, где спустя 10-20 минут после забора проводилось бактериологическое исследование на аэробные и анаэробные микроорганизмы. Перед дуоденальным зондажом в крови определялись маркеры вируса гепатита В (IgGHBsAg, IgMHBsAg и HBsAg) и проводилось ультразвуковое исследование желчных путей. С целью установления нормальных показателей pH и кинематической вязкости в содержимом желчного пузыря, была изучена порция В, полученная дуоденальным зондажом у 5 здоровых лиц контрольной группы. В те же сроки определялись pH и кинематическая вязкость порции В у 31 больного основ-

ной группы. Всем исследуемым контрольной (n=5) и основной (n=31) групп спустя 7 часов повторно определялись рН и кинематическая вязкость порции В.

Маркеры вирусов гепатита В исследовались иммуноферментным анализом сыворотки крови. Исследования для определения рН и кинематической вязкости (h) порции В проводились в условиях комнатной температуры (20±1°C) in vitro. При той же температуре выдерживалось содержимое желчного пузыря для повторного исследования. Кинематическую вязкость определяли на капиллярном вискозиметре по истечению жидкости. Кинематическую вязкость ( $\eta$ ) вычисляли по формуле  $\eta=k \cdot t$ . Исследование водородного показателя - рН содержимого желчного пузыря - проводили методом потенциометрии. В качестве измерительного прибора использовали прецизионный ионометр Н-120,1, абсолютная погрешность измерения которого составляет ±0,02 рН. В качестве измерительных электродов применяли классический стеклянный электрод в паре со вспомогательным Ag/Ag Cl электродом. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом ANOVA p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** У исследуемых лиц контрольной группы в сыворотке крови не оказалось ни одного маркера вируса гепатита В. Из порции В, полученной дуоденальным зондированием, микробы не были высеяны ни в одном случае. Средний показатель рН<sub>1</sub> при дуоденальном зондировании составил 6,73, а средняя кинематическая вязкость – 1,34 мм<sup>2</sup>/сек. Спустя 7 часов рН<sub>2</sub> составил 6,87, а  $\eta_2$  - 1,35 мм<sup>2</sup>/сек.

В сыворотке крови, взятой перед дуоденальным зондированием, IgGHBsAg антитела были выявлены в основной группе у 8-и (25,8%) больных. Ни у одного из них в крови IgMHBsAg и HBsAg не обнаружено. Из порции В, полученной дуоденальным зондированием, микробы высеялись в 9-и (29,0%) случаях. Выявилась только аэробная микрофлора. Совпадение IgGHBsAg антител и микробного инфицирования отмечено в одном (3,2%) случае. Соответственно, микробами и вирусом гепатита В из 31-го больного основной группы инфицированы были 16 (51,6%) больных и не инфицированы - 15 (48,4%) (таблица 1).

Таблица 1. Частота инфицирования желчного пузыря микробами и вирусом гепатита В среди больных с билиарным осадком в желчном пузыре (основная группа)

| Частота инфицирования (n=31) | Инфицированный желчный пузырь                   |  |   | Стерильный желчный пузырь | Всего |
|------------------------------|---|--|---|---------------------------|-------|
|                              | желчный пузырь, инфицированный только микробами | сочетание инфицирования микробами и вирусом гепатита В | желчный пузырь, инфицированный только вирусом В |                           |       |
| Абсолютное число             | 16  | 1  | 8   | 15                        | 31    |
|                              | 7   |  |   | 48,4%                     |       |
| %                            | 22,6%   | 3,2%   | 25,8%   |                           | 100%  |

Среднее значение рН порции В при дуоденальном зондировании в основной группе, т.е. у больных с билиарным осадком в желчном пузыре - рН=7,26, а средняя кинематическая вязкость  $\eta_1=1,99$  мм<sup>2</sup>/сек. Из них у инфицированных средний рН составил 7,48, а средняя кинематическая вязкость – 2,05 мм<sup>2</sup>/сек.

У неинфицированных, соответственно, 7,01 и 1,92 мм<sup>2</sup>/сек. Те же показатели рН и кинематической вязкости порции В спустя 7 часов после дуоденального зондажа – рН<sub>2</sub> и  $\eta_2$  - приведены в таблице 2.

Таблица 2. Средние показатели рН и кинематической вязкости порции В у пациентов основной и контрольной групп во время дуоденального зондирования (рН<sub>1</sub> и  $\eta_1$ ) и спустя 7 часов после него (рН<sub>2</sub> и  $\eta_2$ )

| Группы больных | n  | Средний показатель рН и кинематической вязкости $\eta=$ мм <sup>2</sup> /сек |                 |                       |          |                               |                 |                       |          |                           |                 |                       |          |
|----------------|----|--|-----------------|-----------------------|----------|-------------------------------|-----------------|-----------------------|----------|---------------------------|-----------------|-----------------------|----------|
|                |    | Все больные  |                 |                       |          | Инфицированный желчный пузырь |                 |                       |          | Стерильный желчный пузырь |                 |                       |          |
|                |    | рН <sub>средн</sub>  |                 | $\eta_{\text{средн}}$ |          | рН <sub>средн</sub>           |                 | $\eta_{\text{средн}}$ |          | рН <sub>средн</sub>       |                 | $\eta_{\text{средн}}$ |          |
|                |    | рН <sub>1</sub>  | рН <sub>2</sub> | $\eta_1$              | $\eta_2$ | рН <sub>1</sub>               | рН <sub>2</sub> | $\eta_1$              | $\eta_2$ | рН <sub>1</sub>           | рН <sub>2</sub> | $\eta_1$              | $\eta_2$ |
| основная       | 31 | 7,26   | 7,78            | 1,99                  | 2,19     | 7,48                          | 7,86            | 2,05                  | 2,27     | 7,01                      | 7,68            | 1,92                  | 2,09     |
| контрольная    | 5  | 6,73   | 6,87            | 1,34                  | 1,35     | -                             | -               | -                     | -        | 6,73                      | 6,87            | 1,34                  | 1,35     |

примечание: рН<sub>1</sub> – значение при дуоденальном зондировании; рН<sub>2</sub> – спустя 7 часов после зондирования; то же самое при  $\eta_1$  и  $\eta_2$

Статистически существенное различие наблюдалось между средними показателями рН и кинематической вязкости содержимого желчного пузыря у пациентов основной и контрольной групп. В случае инфицирования различие было еще больше. При наличии в просвете желчного пузыря билиарного осадка показатели рН и кинематической вязкости его содержимого были выше, что означает отклонение кислотно-щелочного баланса в сторону щелочности и увеличение кинематической вязкости. Общеизвестно, что слабая щелочная среда является самой благоприятной для формирования камня, а высокая кинематическая вязкость справедливо ассоциируется с холестазом, являющимся одним из важных патогенных факторов холелитиаза. Исходя из вышесказанного такое различие между средними показателями рН и кинематической вязкости основной и контрольной групп нами расценено как нарушение динамического равновесия содержимого, т.е. возрастание литогенности. Это предположение подтвердилось выявленными нами изменениями спустя 7 часов рН и кинематической вязкости, оказавшимися статистически высокими у пациентов с билиарным осадком в просвете желчного пузыря. Изменения физико-химических свойств содержимого желчного пузыря зависят от морфо-функционального состояния желчных путей. Одной из самых частых причин его нарушения является инфицирование желчных путей. Именно это подтверждается взаимосвязью физико-химических показателей с инфицированием.

Анализ всего вышеизложенного позволяет заключить, что при наличии в просвете желчного пузыря билиарного осадка, отклонение рН содержимого в сторону щелочности и увеличение кинематической вязкости являются значимыми критериями его литогенности, а одной из причин этих изменений - хроническое инфицирование желчного пузыря.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инванченкова Р.А., Свиридов А.В. Современный взгляд на патогенез желчнокаменной болезни // Клиническая медицина. - 1999. - №5. - С. 8-12.
2. Инванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев С.В. Патогенез холестероза желчного пузыря // Клиническая медицина. - 2002. - №2. - С. 14-19.
3. Ильченко А.А., Вихрова Т.В. Проблема билиарного сладжа // Клиническая медицина - 2003. - №8. - с. 17-22.
4. Логинов А.С. Новое в диагностике и лечении желчнокаменной болезни // Тер. архив. - 2001. - №2. - С. 5-6.
5. Мансуров Х.Х., Джураев Х.Ш., Мансурова Ф.Х. Сравнительное изучение времени появления осадка и рН желчи в норме и у больных холелитиазом // Тер. архив. - 1987. - №5. - С. 87-91.
6. Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. - 2003. - №2.
7. Liu X., Guo R., Tian Y. et al. PCR in detecting the correlation between infection of HBV and cholelithiasis // Zhonghua Wai Ke

Za Zhi. - 1998. - № 36(3). - P. 164-5.

8. Mendez-Sanchez N., Pichardo R., Gonzalez et al. Lack of association Helicobacter sp colonization and gallstone disease // J. Clin. Gastroenterol. - 2001. - № 32(2). - P. 138-41.
9. Myung S.J., Kim M.N., Shim K.N. et al. Detection of Helicobacter pylori DNA in human biliary tree and its association with hepatolithiasis // Dig. Dis. Sci. - 2000. - № 45(7). - P. 1405-12.
10. Zou S.Q., Qu Z.L., Li Z.F. Hepatitis B virus X gene induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes // World J. Gastroenterol. - 2004. - v. 1. - № 10(15). - P. 2259-62.

## SUMMARY

### CHANGES OF PH AND KINEMATIC VISCOSITY OF THE CONTENTS OF GALL-BLADDER AT THE PRE-GALLSTONE STAGE OF CHOLELITHIASIS

**Sulaberidze G., Rachvelishvili B., Gelbakhiani G., Zedania Z., Borchashvili A.**

*Department of Internal Medicine N5, Tbilisi State Medical University*

The aim of the work was to study the indicators of pH and kinematic viscosity of the contents of the gall-bladder at receiving B-portion and their changes after a 7-hour period according to the biliary sediment of patients and to establish their link to the infection.

Total 31 patients aged 25-55 with biliary sediment in lumens of their gall-bladders (a general group) and 5 healthy patients (a control group) were studied by us. In all cases the markers of the virus of Hepatitis B in blood serum were determined and ultrasonic examination of gall-bladder was carried out by us prior to the duodenal intubation. B-portion was subjected to bacteriological research for aerobes and anaerobes, and pH and kinematic viscosity ( $\eta = \text{mm}^2/\text{sec}$ ) were determined. The patients from the control as well as from the general group after a 7-hour period were redetermined pH and Kinematic viscosity of B-portion. Kinematic viscosity was determined with a capillary viscosimeter, and pH was fixed by a method of potentiometer. Statistical treatment was undertaken by the method of ANOVA  $p < 0,05$ .

During the duodenal intubation the mean value of pH within the control group was fixed at 6,74, and the mean value of the kinematic viscosity was 1,34, and after a 7-hour period the same indicators constituted 6,87 and 1,35  $\text{mm}^2/\text{sec}$ , respectively. The same indicators within the general group during duodenal intubation were the following: 7,26 and 1,99  $\text{mm}^2/\text{sec}$ , and after a 7-hour period the same indicators were 7,78 and 2,19  $\text{mm}^2/\text{sec}$ , respectively. There was a significant statistical difference between the mean values of pH and kinematic viscosity of the contents of gall-bladder of the patients from the control and general groups. During



a 7-hour period, there was also a significant statistical difference between the changes of the same indicators. The difference was even greater in case of infection.

Following the above-mentioned we can conclude that in case of sediment in the lumen of gall-bladder, inclination of

pH to alkalinity and increase in kinematic viscosity of the contents is one of the most important criteria of lithogenicity of gall-bladder contents, and one of the reasons for such changes is chronic infection of a gall-bladder.

**Key words:** cholelithiasis, kinematic viscosity, pH.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ pH И КИНЕМАТИЧЕСКОЙ ВЯЗКОСТИ СОДЕРЖИМОГО ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ПРЕДКАМЕННОЙ СТАДИИ ХОЛЕЛИТИАЗА

Сулаберидзе Г.Т., Рачвелишвили Б.К., Гелбахиани Г.П., Зедания З.С., Борчашвили А.Е.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра №5 внутренней медицины*

Целью исследования явилось изучение показателей pH и кинематической вязкости содержимого желчного пузыря во время приема порции В и их изменений спустя 7 часов у пациентов с билиарным осадком в желчном пузыре и установление их связи с инфицированием.

Нами изучен 31 пациент в возрасте от 25 до 55 лет с билиарным осадком в просвете желчного пузыря (основная группа) и 5 здоровых лиц (контрольная группа). Во всех случаях перед дуоденальным зондированием в сыворотке крови определяли маркеры вируса гепатита В и проводилось ультразвуковое исследование желчного пузыря. В порции В проводилось бактериологическое исследование на наличие аэробов и анаэробов и определялись pH и кинематическая вязкость ( $\eta = \text{mm}^2/\text{сек}$ ).

У всех исследуемых как контрольной ( $n=5$ ), так и основной ( $n=31$ ) групп спустя 7 часов повторно определялись pH и кинематическая вязкость порции В. Кинематическую вязкость определяли на капиллярном вискозиметре, а pH – потенциометрическим методом. Статистическая обработка проводилась по методу ANOVA  $p < 0,05$ .

В контрольной группе средний показатель pH при дуоденальном зондировании составил 6,73, а средняя кинематическая вязкость – 1,34  $\text{mm}^2/\text{сек}$ . Спустя 7 часов – 6,87, и 1,35  $\text{mm}^2/\text{сек}$ . Те же показатели в основной группе при дуоденальном зондаже составили 7,26 и 1,99  $\text{mm}^2/\text{сек}$ , соответственно.

Статистически существенное различие наблюдалось между средними показателями pH и кинематической вязкости содержимого желчного пузыря у пациентов основной и контрольной групп и теми же показателями спустя 7 часов. В случае инфицирования различие было еще больше.

Анализ всего вышеизложенного позволяет заключить, что при наличии в просвете желчного пузыря билиарного осадка, отклонение pH содержимого в сторону щелочности и увеличение кинематической вязкости являются значимыми критериями его литогенности, а одной из причин этих изменений - хроническое инфицирование желчного пузыря.

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

## APPLICATION OF NARRATIVE METHOD TO THE STUDY OF ADOLESCENT SEXUALITY

Kuznecova M., Phagava H\*, Pagava K.

*Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University; \* Laboratory of Child and Adolescent Health and Development, Institute of Medical Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia*

Sexual health, far from being merely the absence of disease or dysfunction, is a vital and essential part of being human. The Pan American Health Organization and WHO recently defined sexual health as “the experience of the ongoing process of physical, psychological and socio-cultural well being related to sexuality” [8]. Interest in the sexual behaviour of young people increased in the second half of the 20th century, fuelled partly by concern for their sexual health [1,5,11,12].

Because of traditions, social taboos, definite closeness of society the data about sexual life among teenagers in Georgia (like in some other countries) are very few, fragmentary and insufficient [7,10]. There is reluctance to direct questions about sexual issues to younger people, even though increased knowledge of sexual health topics is associated with delayed onset of sexual intercourse and higher sexual health [3]. To address this problem WHO has developed the Narrative Research Method, a way to identify contemporary patterns of sexual relationships among young people as seen by themselves [2,6]. This research tool has started to be used in order to find out attitude of adolescents to sexual behaviour in the context of their cultural realities.

The aim of our study was to apply the narrative method as a new research method in order to reveal the level of adolescents' knowledge about sexual life and their attitude to it, to assess how much do they know about the contraception and sexual health, and to determine the factors that could contribute to the improvement of their knowledge on these issues.

**Materials and methods.** Two groups of adolescents have been investigated. First group (n=69, age 14-16) consisted of students of secondary school in Tkibuli -one of the cities of Georgia (Group A), second group (n=58, age 17-19) - of students of the Tbilisi State Medical University College in Tbilisi, the capital of the country (Group B). In total there were 66 girls and 61 boys. The narrative research method [6] has been applied. Two standard stories were created and divided into separate episodes. The standard questions were prepared to each episode. The stories were presented to the small groups, homogenized according to gender and age. Participants were acquainted with the story step by step and after every episode their opinions were registered.

The main topics addressed were: sexual relationships – who should initiate, what are the limits; communication with parents and peers on sexual issues; sexual emergencies – pregnancy and STDs; sexual knowledge - pregnancy, safe sex, STDs.

The results were analyzed using descriptive statistics.

**Results and their discussion.** *Sexual Relationships.* Almost all adolescents supposed that boys had to initiate sexual relationships. When left alone, the boy will take the girl into his arms and kiss her – thought 34±4,2% of respondents. The girl will respond with the kiss as well - 28±3,9%. The couple should have some physical intimacy “within the limits” – agreed 81,8±3,4% of the total number of respondents (Group A - 68,9±5,5%, Group B - 97,43±2%).

Sexual relationships before marriage are acceptable for 49,6±4,4% of the respondents (Group A - 38±5,8%, Group B - 64±6,3%).

*Communication.* Nobody considered it possible to discuss with parents the initial sexual life, but about 50% (49,4±4,4%) would have addressed them in case of problems (pregnancy, partner's pregnancy, sexually transmitted disease). 49,7±4,4% of teenagers confide into the friends.

*Sexual emergencies.* In case of extra-marital pregnancy, abortion is being considered by 28±3,98% of respondents (Group A - 15±4,2%, Group B – 43,5±5,9%) and marriage - by 55±4,4%.

The teenagers tried to predict the reaction of the parents whose daughter got pregnant: 63±4,2% think that they will address the boy's family to give him the responsibility; 27,26±3,9% will let the girl to remain in the family and raise a child; 12,8±4,3% of the Group B supposed that the parents might force the daughter to make an abortion and would let her to remain in the family.

*Sexual knowledge.* 71,6±4% of respondents were able to describe pregnancy signs (Group A - 50±6%, Group B - 97±3%). Everyone was familiar with safe sex principles. Though 10,34±3,66% of group A preferred unsafe sex.

Everyone from Group B was aware of STDs, while only 58,6 ± 5,9% of Group A.

Out of 127 respondents only 2 boys had had STDs. 44,8±4,4% of respondents could name the person who had had STD at least once.

There were not seen big differences in the opinion of the

students from capital (Group B) and Tkibuli secondary school (Group A). Though adolescents from the capital seemed to be more open to sexual relationships before marriage and in case of emergency felt less reluctant to envisage the abortion (fig.).

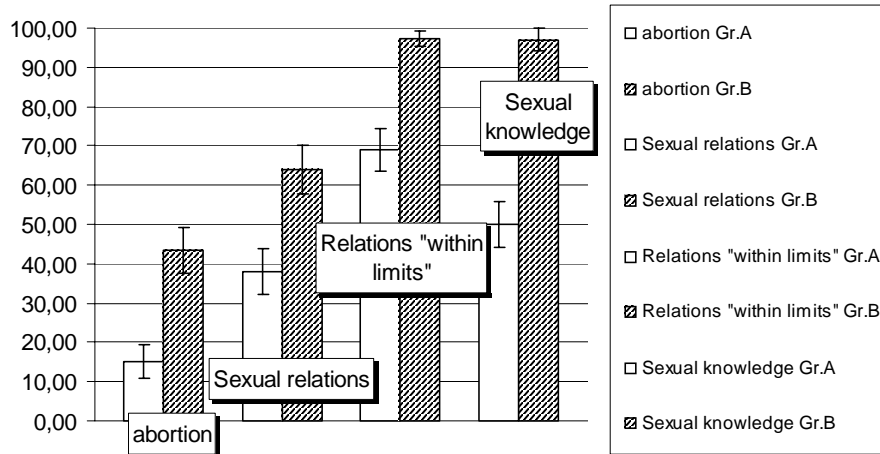


Figure. Difference in attitudes of Tkibuli secondary school pupils (Group A) and Tbilisi Medical College students (Group B)

*General impressions.* Overall acceptance of the narrative method was positive. Nobody refused to participate in the study. Adolescents were eager to discuss the sexuality issues in such unobtrusive way.

Our results confirm the effectiveness of the narrative method in studying of the level of adolescents' knowledge about sexual life and their attitude to it, and in definition of the factors that could contribute to the improvement of their knowledge on these issues [2].

Similar to international findings, the adolescents in our sample also prefer to discuss the sexuality matters with peers [3,4]. Though in case of need they refer to the parents [3,9]. Unfortunately, discussion of the sexual emergencies like unwanted pregnancy and STDs did not yield the issue of preventive measures, increasing of the level of sexual education in the country. This mirrors the attitude of the general population and governing bodies to the problem. Parents, teachers and health care professionals may feel embarrassed or uncomfortable addressing middle adolescent sexuality; others may underestimate the ability to understand and benefit from the promotion of healthy sexuality among them.

The performed study is a pilot one. It has shown the advisability of the narrative research method as an effective approach to the investigation of adolescents sexuality especially in countries where the direct questions are not acceptable because of different reasons. Received data roughly reflect adolescents' knowledge about items of sexuality and their attitude to different aspects of sexual life in their age in Georgia.

## REFERENCES

1. Friedman H.L. Changing patterns of adolescent sexual behavior: consequences for health and development // *J Adolesc Health*. – 1992. – N 13(5). – P. 345-50.
2. Friedman H. WHO's narrative research method. The study of young people's behaviour by young people themselves // *Plan Parent Chall*. – 1995. – N1. – P. 46-8.
3. Hansen L., Mann J., McMahon S., Wong T. Sexual Health // *BMC Women's Health*. – 2004. - N 4(Suppl 1). – P. 24.
4. Kinsman S.B., Romer D., Furstenberg F.F., Schwarz D.F. Early sexual initiation: the role of peer norms // *Pediatrics*. – 1998. - N105. – P. 1185-92.
5. Michaud PA. The AIDS era: new challenges and new roles for sexually active teenagers // *Entre Nous Cph Den*. – 1993. – N24. – P. 12.
6. Narrative Research Method (The). Studying Behaviour Patterns of Young People - By Young People. A Guide to Its Use (WHO/ADH/93.4). - Document produced by the WHO Division of Family Health. - 1993. – 38 p.
7. Pagava K. State of adolescents' health in Georgia // *Georgian Medical News*. – 2004. – N 9(114). – P. 51-54 [in Russian].
8. Pan American Health Organization; World Health Organization. - Promotion of sexual health: recommendations for action 2000.
9. Selak S., Juric V., Hren D., Juric M. What Do Young People from Mostar, Bosnia and Herzegovina Know about Contraception and Sexual Health? // *Croatian Medical Journal*. – 2004. – N 45(1). – P. 44-49.
10. Study of Reproductive Health in Adolescents. Georgia, 2002. - I. Zhordania Human Reproduction Scientific Research Institute. - UNPF. – Tb.: 2002. - 124 p. [in Georgian].
11. Wellings K., Cleland J. Surveys on sexual health: recent developments and future directions // *Sex Transm Inf*. – 2001. - N77. – P. 238-241.
12. Wellings K., Nanchahal K., Macdowall W., McManus S., Erens B., Mercer C.H., Johnson A.M., Copas A.J., Korovessis C., Fenton K.A., Field J. Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience // *Lancet*. – 2001. - N358. – P. 1843-50.

## SUMMARY

### APPLICATION OF NARRATIVE METHOD TO THE STUDY OF ADOLESCENT SEXUALITY

Kuznecova M., Phagava H\*, Pagava K.

*Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University; \* Laboratory of Child and Adolescent Health and Development, Institute of Medical Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia*

Sexual life is one of the most important health-related behaviors of adolescents. WHO has proposed the Narrative Research Method, a way to identify adolescents' sexuality as seen by themselves. The aim of the study was to apply the narrative method as a new research method in order to reveal the level of adolescents' knowledge about sexual life and their attitude to it in Georgia.

Two groups of adolescents have been investigated. First group (n=69, age 14-16) consisted of students of secondary school in Tkibuli, second group (n=58, age 17-19) - of students of the Tbilisi State Medical University College.

81,8% of the total number of respondents think that the couple should have some physical intimacy "within the limits"; sexual relationships before marriage were acceptable to 49,6%; in case of unexpected pregnancy or STD almost 50% would have addressed parents; in case of pregnancy 28% would have consider abortion and 55% - marriage.

The study was a pilot one. It has shown the advisability of the narrative research method as an effective approach to the investigation of adolescents sexuality especially in countries where the direct questions are not acceptable because of different reasons.

**Key words:** sexual behavior, sexual knowledge, narrative method, adolescents.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАРРАТИВНОГО МЕТОДА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПОДРОСТКОВОЙ СЕКСУАЛЬНОСТИ

Кузнецова М.Э., Пагава Е.К\*, Пагава К.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и подростковой медицины; \* Лаборатория по здоровью и развитию детей и подростков при Институте медицинской биотехнологии, АН Грузии*

Сексуальные отношения являются важным компонентом связанного со здоровьем поведения подростков. Для изучения подростковой сексуальности ВОЗ разработал нарративный метод исследования, находящийся в стадии внедрения.

Целью работы явилось определение возможности использования нарративного метода для изучения у подростков уровня знаний о половой жизни и их отношения к ней в Грузии. Были исследованы 2 группы подростков. Первая группа (n=69, возраст 14-16 лет) состояла из учеников средней школы города Ткибули, вторая группа (n=58, возраст 17-19 лет) – из студентов колледжа Тбилисского государственного медицинского университета.

81,8% от общего числа респондентов считают, что пары должны иметь интимные отношения "в определенных рамках"; сексуальные отношения до брака приемлемы для 49,6%; в случае нежеланной беременности или заболеваний, передаваемых половым путем, почти 50% предпочитают обратиться к родителям. При нежеланной беременности 28% видят выход в аборте, 55% - в браке.

Исследование пилотного характера. Показано, что нарративный метод является эффективным способом исследования подростковой сексуальности, тем более в странах, где, по ряду причин, прямые вопросы на эту тему неприемлемы.

*Рецензент: д.м.н., проф. О.Х. Герзмава*

## ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВ КРОВИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Хундадзе Х.М., Цагарели З.Г., Гогнашвили Л.Е.

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

Интенсивная мышечная деятельность зависит от координированной функции дыхательной, сердечно-сосудистой и мышечной систем. Выполнение физических упражнений вызывает глубокие физиологические изменения в системе дыхания, в частности – повышение резистивной и эластической нагрузки на легкие, расширение сосудов и снижение сосудистого сопротивления в пользу усиления кровотока [1,2,9,10]. Биохимические и физиологические сдвиги при нагрузке проявляются в увеличении концентрации молочной кислоты (ацидоз), легочного капиллярного кровотока и усилении респираторной функции, а также дисбалансе ионов цинка, магния и меди в крови [11], который включает диффузию кислорода и вентиляционно-перфузионные отношения [3,5,12].

С указанных позиций большой интерес представляет исследование морфологического эквивалента усиления легочного кровотока и сосудистого сопротивления, повышение т.н. “анаэробного порога”, в частности, газов и буферных систем крови.

Целью исследования явилось установление ключевых проявлений перестройки компонентов аэрогематического барьера легких (клеточных и тканевых) в процессе выполнения длительной физической нагрузки с учетом изменений в показателях кислотно-основного состояния крови.

**Материал и методы.** В работе использовались белые беспородные крысы-самцы массой тела 180,0-200,0 гг. Физическая нагрузка (подопытная группа) воспроизводилась бегом в тредбане – два часа, ежедневно, в течение двух месяцев, частота вращения – 19 об/мин.

Кислотно-основное состояние крови (КОС) определялось на аппарате “Микро Аструп” в пробах капиллярной крови, взятой из подогретого кончика хвоста до начала опыта, спустя 3, 7, 10 суток и в последующем через каждые 10 суток до конца наблюдения (60 суток). По номограмме Зигаарда-Андерсена рассчитывались следующие параметры: концентрация водородных ионов (рН), парциальное давление углекислоты (рСО<sub>2</sub>) и кислорода (рО<sub>2</sub>) в ммрт.ст., буферные основания (ВВ), дефицит буферных оснований (ВЕ) в мэкв/л. На каждом сроке эксперимента использовано 5 крыс. Животные выводились из опыта декапитацией под легким

эфирным наркозом, 5 животных из этой группы, содержащихся в обычных условиях вивария, служили в качестве контроля. Использовано 40 подопытных и 5 контрольных животных.

Материал фиксировался иммерсионным методом в: 1) 12% буферном растворе формалина, парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, 2) 2% растворе четырехоксида осмия, приготовленном на коллоидиновом буфере (рН- 7,34-7,4) для целей электронной микроскопии, обрабатывались по традиционной методике, просматривались и фотографировались на электронном микроскопе TESLA BS 500. С целью промеров специализированных структур аэрогематического барьера (АГБ) использовалось 15 электронограмм с увеличением 18000X с каждого срока опыта. Руководствовались методикой, предложенной Weibel (1970) [14]. Цифровые данные обрабатывались статистическими методами с использованием программ MS и Excel, достоверность оценивалась с помощью критерия Стьюдента (р<sub>0,05</sub>). Цифровые данные обрабатывались с использованием программы MS Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что особенности строения респираторного отдела легких, наличие АГБ, определяют особую чувствительность легочного капиллярного кровотока к экзо- и эндогенным факторам воздействия, последние провоцируют развитие интерстициального отека легких, дефицит антиателектатического фактора (сурфактанта) и дистресс-синдром [9].

У подопытных животных в конце каждого эксперимента отмечалось тахипноэ, после 40-а суток бега в тредбане нередко - экзофтальм, гиперемия конъюнктивы, а также адинамия и нарушение поисково-исследовательской реакции, что указывало на видимые признаки утомления.

Анализ нашего материала свидетельствует, что прогностическим признаком развития сурфактантзависимого ателектаза и альвеолярного отека является стаз форменных элементов, особенно тромбоцитов, в просвете межальвеолярных капилляров. В первые 7 суток бега в тредбане механизм этого явления заключается в выбросе вазоактивных веществ и супероксидов, инициирующих спазм микрососудов и гладкомышечных элементов бронхов [6].

Изучение компонентов АГБ в течение 10-20-и суток физической нагрузки показало, что изменения исходят с ультраструктуры стенки капилляров. На фоне стаза и полнокровия капилляров в эндотелиоцитах определялись многочисленные вакуоли (рис. 1), в просветах венул появлялись агрегаты эритроцитов. Отмечается повреждение интерстиция легких, набухание основного вещества, позже, в период 30-40 суток - замещение эластических волокон коллагеновыми, что и составляет причину утолщения АГБ и снижения диффузионной способности эндотелия.

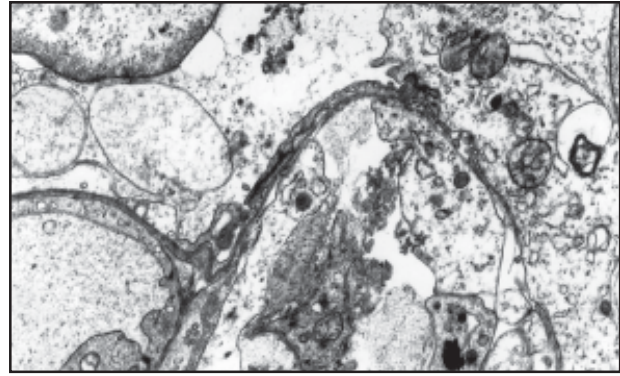


Рис. 1. Стаз и полнокровие капилляров. В просвете гемолизированные эритроциты, вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцитов, выраженный отек перикапиллярной ткани. Легкие крысы, 10 суток нагрузки в tread-bane. X 9000

Базальная мембрана межальвеолярных капилляров изменена с первых же суток опыта, в дальнейшем происходят фиброз и утолщение этой структуры, что негативно отражается на процессах вентиляции и газообмена (таблица 1). Так, в динамике эксперимента очевидно развитие компенсации метаболического ацидоза за счет снижения буферных оснований (ВВ), что обеспечивало поддержание  $pO_2$  и  $HbO_2$  на уровне нормы после острого снижения  $pO_2$  в пробах артериальной крови в начале

нагрузки и до 40 суток опыта. Именно с этого периода отмечается тенденция нарастания объема тканевого компонента и диффузного отека АГБ (таблица 2).

Таблица 1. Кислотно-основное состояние крови у крыс при физической нагрузке ( $M \pm m$ )

| Сутки/Группы животных | $pO_2$<br>мм.рт.ст. | $pCO_2$<br>мм.рт.ст. | ВЕ<br>мэкв/л | ВВ<br>мэкв/л | $HbO_2$<br>% | pH         |            |
|-----------------------|---------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 3                     | О                   | 116,5±3,2            | 48,2±0,93    | -2,8±0,6     | 18,51±1,35   | 95,1±0,9   | 7,36±0,02  |
|                       | К                   | 119±16,3             | 40,7±0,46    | -1,3±0,53    | 23,4±0,27    | 98,5±0,37  | 7,41±0,02  |
| 7                     | О                   | 113,1±3,8            | 41,8±1,2     | -3,2±0,9     | 13,2±2,3     | 92,2±0,8   | 7,34±0,018 |
|                       | К                   | 121±1,33             | 40,7±0,93    | -3,1±0,92    | 20,8±2,7     | 97,8±0,34  | 7,39±0,03  |
| 10                    | О                   | 115,2±3,3            | 42,8±1,3     | -3,0±0,9     | 14,2±1,26    | 94,5±0,91  | 7,36±0,02  |
|                       | К                   | 121,3±17,2           | 41,3±0,95    | -1,27±0,5    | 22,6±0,23    | 97,3±0,88  | 7,38±0,02  |
| 20                    | О                   | 115,3±5,2            | 45,3±1,32    | -3,2±0,4     | 15,3±1,32    | 95,3±0,67  | 7,38±0,02  |
|                       | К                   | 120,4±16,3           | 40,8±0,91    | -1,4±0,5     | 23,5±0,21    | 98,3±0,34  | 7,38±0,03  |
| 30                    | О                   | 113,1±10,2           | 43,8±1,8     | -3,5±0,4     | 13,2±1,8     | 95,5±0,7   | 7,35±0,01  |
|                       | К                   | 121,2±16,3           | 40,7±0,95    | -1,4±0,52    | 23,8±0,2     | 99,2±0,32  | 7,38±0,01  |
| 40                    | О                   | 102,5±3,8            | 44,5±1,3     | -3,8±0,4     | 14,2±1,8     | 92,2±0,83  | 7,31±0,05  |
|                       | К                   | 119,7±15,3           | 40,2±0,92    | -1,5±0,53    | 22,8±0,23    | 99,03±0,34 | 7,4±0,15   |
| 50                    | О                   | 95,3±3,4             | 47,8±0,92    | -2,9±0,5     | 15,1±1,3     | 91,3±0,67  | 7,32±0,18  |
|                       | К                   | 118,7±16,2           | 40,2±0,92    | -1,1±0,28    | 22,3±1,8     | 98,7±0,32  | 7,38±0,03  |
| 60                    | О                   | 97,2±5,7             | 48,3±1,5     | 3,4±0,5      | 13,2±1,5     | 92,7±0,83  | 7,32±0,019 |
|                       | К                   | 118,6±17,2           | 40,3±0,92    | -1,4±0,52    | 22,5±0,27    | 98,5±0,37  | 7,41±0,05  |

примечание: \* - различия между опытом и контролем достоверны ( $p < 0,01$ );  
К – контрольная группа, О – основная группа

Таблица 2. Толщина азрогематического барьера легких у крыс при физической нагрузке ( $M \pm m$ )

| Показатели/группы животных | Сроки наблюдения (сутки) |           |           |           |           |           |           |           |
|----------------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                            | 3                        | 7         | 10        | 20        | 30        | 40        | 50        | 60        |
| Толщина АГБ в мкм          | 0,48±0,0                 | 0,68±0,11 | 0,72±0,02 | 1,25±0,05 | 1,34±0,03 | 1,36±0,03 | 1,55±0,04 | 1,58±0,08 |
| Контроль                   | 0,35±0,02<br>$p < 0,01$  | <0,01     | <0,01     | <0,01     | <0,01     | <0,01     | <0,001    | <0,001    |

В конце эксперимента выявилось, что эндотелиальные клетки межальвеолярных капилляров уплотнены, пиноцитозная активность крайне низка, люминальная плазмолемма напряжена и сглажена, места-

ми фрагментирована (рис. 2). Структура эластических волокон становится более рыхлой, фрагментарной, часто в толще септальной стромы отмечались грубые волокна коллагена.

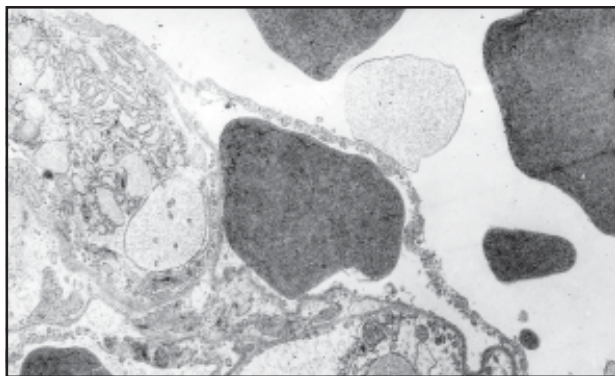


Рис. 2. Уплотнение эндотелиальных клеток, фрагментация плазмолеммы с резким снижением пиноцитозной активности. Легкие крысы на 60-ые сутки физической нагрузки. X9000

Показатели газов крови и толщина АГБ имеют однонаправленный характер изменений, свидетельствующий о нарастании гипоксии нагрузки, метаболического ацидоза и гиперкапнии.

Известно, что доставка кислорода осуществляется через несколько составляющих, включая вентиляционно-перфузионные отношения и диффузию кислорода. Что касается компонентов АГБ, то немаловажное значение придается отеку эндотелиоцитов с нарушением пиноцитозной (транспортной) активности, утолщению стромального компонента АГБ за счет превалирования коллагеновых фибрилл в толще базальной мембраны.

Agostoni и соавт. (2002) указывают, что снижение  $pO_2$  и показателей насыщения  $HbO_2$  могут быть следствием прямой корреляции между усилением продукции NO (eNO) поврежденными эндотелиальными клетками и повреждением легочной ткани [4].

Выводы. Физическая нагрузка у крыс до 30 суток приводит к нарастанию объема тканевого компонента и отеку АГБ, который к 60 суткам опыта замещается грубыми коллагеновыми фибриллами.

Физическая нагрузка у крыс проявляется нарушением кислотно-основного баланса крови в виде гиперкапнии и метаболического ацидоза, что расценивается как проявление гипоксии при нагрузке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балыкин М.В., Генинг М.Р., Виноградов С.Н. Морфофункциональные изменения в организме у лиц с повышенной массой тела при комбинированном воздействии нормобарической гипоксии и физических нагрузок // Физиол. человека. – 2004. – N 30(2). – С. 67-75.
2. Валишвили Т.Н. Влияние острой и хронической физической нагрузки на структуру сердечной и скелеточной мышц животных: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Тб.: 2001. – 45 с.

3. Суворова С.С., Епифанов В.А. Упруговязкие свойства миокарда и крупных артерий и их динамика при срочной адаптации к физической нагрузке // Вопр. курорт. физиотер. лечеб. физкульт. – 2001. – N3. – С. 49-51.
4. Agostoni P., Bussotti M. Exhaled nitric oxide and exercise performance in heart failure // Arch. Physiol. Biochem. – 2003. – N 114(4). – P. 293-296.
5. Agostoni P., Gnazzi M., Doria E., Marenzi G. Pulmonary hemodynamic and total volume changes during exercise in heart failure // Ital Heart J. – 2002. – N 3(2). – P. 104-108.
6. Gogiashvili L., Tsagareli Z. Ultrastructural investigation of Lung surfactant and T-lymphocytes infiltration under cardiopulmonary reaction in experiences. - VIII Intern. Congress on Immunoreabilit., Allergy, Immunology and Global Network. – Cannes. – France. – 20-24 April, 2002.
7. Gunduz F., Lenturk UK., Kuru O. et al. The effect of one year's swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats // Physiol. Res. – 2004. – N 53(2). – P. 171-176.
8. Hsia CC. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application // Chest. – 2002. – N 122(5). – P. 1774-1783.
9. Huang N., Kingsbury MP., Turner M.A. et al. Capillary filtration is reduced in lungs adapted to chronic heart failure: morphological and haemodynamic correlates // Cardiovasc. Res. – 2001. – N 49(1). – P. 207-217.
10. Huoneker M., Schmidt-Trucksass A., heiss H.W., Keul J. Effects of physical training and age-induced structural and functional changes in cardiovascular system and skeletal muscles // Z. Gerontol. Geriatr. – 2002. – N 35(2). – P. 151-156.
11. Kuru O., Senturk U.K., Gunduz F. et al. Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium, and cooper distribution aged rats // Biol. Traec. Elem. Res. – 2003. – N 93(1-3). – P. 105-112.
12. Pluim B.M., Zwinderman A.H., van der Laarse A., van der Wall E.E. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function // Circulation. – 2000. – v. 25. – N 101(3) - P. 336-344.
13. Sen C.K., Roy S. Antioxidant regulation of cell adhesion // Med. Sport Exerc. – 2001. – N 33(3). – P. 377-381.
14. Вейбель Э.Р. Морфометрия легких человека. – М.: Медицина. – 1970. – 223 с.

## SUMMARY

### CHANGES IN ULTRASTRUCTURE OF LUNG AEROHEMATIC BARRIER AND BLOOD GAS INDICES IN LONG TERM EXERCISE

Khundadze H., Tsagareli Z., Gogiashvili L.

A.N. Natishvili Institute of Experimental Morphology, Georgian Academy of Sciences

The aim of the study was to find out the key manifestations of reorganization of lung arohematic barrier (AB) components (cellular and tissue) in the process of a prolonged physical exercise, taking into account changes in the indices of blood acid-basic balance (ABB).

The physical exercise (running in treadbane, 2 hours daily, rotation frequency – 19r/min) was reproduced in white laboratory rats, body weight 180,0-200,0 gr. Pulmonary tissue specimens were collected after 3, 7, 10-60 days. ABB was determinate in capillary blood samples with the apparatus "Microastrup".

The materials were used for general histological, electron-microscopic and morphometric examination. The digital findings were treated with MS Excel.

The earliest informative sign of appearance of surfactant dependent atelectasis and alveolar epithelium is thrombocytes stasis in interalveolar capillary lumens with plasma insudation into the depth of arohematic barrier that is negatively reflected on the processes of ventilation and gas exchange with the tendency of development of hypercapnia and metabolic acidosis to the end (50-60 days) of the experiment. The structural basis of this state is collagen formation in arohematic barrier tissue component.

**Key words:** exercise, lung morphology, acid-basic balance.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ЛЕГКИХ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВ КРОВИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Хундадзе Х.М., Цагарели З.Г., Гогнашвили Л.Г.

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

Цель исследования – выявить ключевые проявления перестройки компонентов аэрогематического барьера легких (клеточных и тканевых) в процессе выполнения

длительной физической нагрузки с учетом изменений показателей кислотно-основного состояния крови.

Физическая нагрузка (бег в тредбане, 2 часа ежедневно, частота вращения – 19 об/мин) воспроизводилась на белых лабораторных крысах массой тела 180,0-200,0 гр. Образцы легочной ткани забирались спустя 3, 7, 10-60 суток. Кислотно-основное состояние крови определялось в пробах капиллярной крови аппаратом “Микроаструп”.

Материал использовался для общегистологического, электронномикроскопического и морфометрического исследований. Цифровые данные обрабатывались с использованием программы MS Excel.

Наиболее ранним информативным признаком появления сурфактантзависимого ателектаза и альвеолярного эпителия является стаз тромбоцитов в просветах межальвеолярных капилляров с инсудацией плазмы в толщу аэрогематического барьера, что негативно влияет на процессы вентиляции и газообмена с тенденцией развития гиперкапнии и метаболического ацидоза к концу опыта (50-60 сутки).

Структурной основой данного состояния является коллагенизация тканевого компонента аэрогематического барьера.

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

*Научная публикация*

## КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Канделаки К.Т.

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

Проблема эффективности лечения заболеваний пародонта, в частности, хронического генерализованного пародонтита, остается чрезвычайно актуальной темой в

современной стоматологии [2,6]. В связи с этим большой практический интерес представляет подбор правильного медикаментозного лечения этой патологии.



При рациональной терапии воспалительных заболеваний пародонта необходим оптимальный подбор антибактериальных препаратов, включающих активные компоненты различной концентрации [4,5,8]. Наиболее перспективным для лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта является использование медикаментозных средств местной доставки [1,9,10].

Полимеры, биокompозитные материалы стоматологического назначения, созданные в Центре полимеров и биоматериалов Грузинского технического университета, импрегнированы разными лекарственными средствами, такими как: пиофаг (смесь фагов *E.coli*, *Ps. Aeruginosa*, *Streptococcus*, *Stapilococcus*, *Protues*), антибиотиками – линкомицином или доксициклином, ферментом из класса протеаз -  $\alpha$  – химотрипсин или трипсином, противогрибковым препаратом - низорал, анестетиком и карбонатом натрия, которые являются оптимальным методом лечения указанного заболевания. (Патент Грузии № 1090.)

До настоящего времени, при лечении поражений слизистой оболочки полости рта и десен с использованием метода местной доставки лекарственных средств представляло большую трудность поддержание постоянной концентрации того или иного медикамента. Биополимерные пленки характеризуются пролонгированным действием импрегнированных средств, что способствует их длительному воздействию в очаге поражения [11,12].

Целью данного исследования явилась оценка клинического эффекта использования биополимерных пленок в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести в стадии обострения.

**Материал и методы.** Проведено обследование 42-х пациентов (22 женщины и 20 мужчин) в возрасте от 36 до 59 лет с диагнозом хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести в стадии обострения. В зависимости от метода лечения все пациенты были разделены на 2 группы: в I группу вошли 22 пациента (12 женщин и 10 мужчин), которым проводилось лечение биополимерными пленками, II группу составили 20 пациентов (10 женщин и 10 мужчин), которым проводили лечение с использованием традиционных методов.

Перед началом лечения всем обследуемым проводилась санация полости рта. Далее пациентам обеих групп в ходе комплексного лечения проводилась профессиональная гигиена полости рта с использованием специальных абразивных паст совместно со щетками и ультразвуком, а для снятия десневых камней включали также пародонтологические инструменты ручного назначения.

При оценке клинического состояния пораженных участков пародонта использовали индексы гигиены (ИГ) (по Федорову-Володкина) и пародонтальный индекс (ПИ) (по А. Russel, 1976) [Цит. по 3]. Маркированным зондом устанавливали глубину пародонтального кармана, определяли степень кровоточивости по Kotzeschke [Цит. по 3]. Изменение субъективных ощущений пациентов оценивали на основании опроса. Эти критерии изучали и наблюдали в динамике курса лечения, т.е. до начала лечения, после 2-х, 7-и и 10-и дней. Контрольный осмотр проводили через 3 месяца.

Пациентам первой группы после проведения указанной процедуры в пародонтальные карманы на один день закладывали биополимерные пленки без лечебной или изолирующей прокладки.

После профессиональной санации полости рта пациентам второй группы ватными тампонами изолировали зону воздействия от слюны, в пародонтальные карманы вводили массу разных мазей и под повязкой сохраняли ее концентрацию в течение 20 минут, после чего высвобождали повязку из карманов. Следующая аналогичная процедура повторялась спустя 24 часа.

Полученные клинические параметры обрабатывались методом вариационной статистики. Для параметрических значений проводили расчет средней величины  $M$ , средней ошибки  $m$ , стандартного отклонения  $Tst$ , коэффициента Стьюдента  $T$  и вероятности различий  $p$ . Разницу считали достоверным при  $p < 0,05$  [7].

**Результаты и их обсуждение.** Клинические обследования пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в стадии обострения на момент обращения в клинику показало, что больные чаще всего предъявляли жалобы на кровоточивость десен при чистке зубов, боль в области десен, подвижность зубов, а также запах изо рта.

Объективно у 37 пациентов отмечались выраженный отек, гиперемия десневого края, кровоточивость десен при зондировании (по Kotzeschke  $3,25 \pm 0,03$ ). У всех пациентов была плохая гигиена полости рта (ИГ –  $2,81 \pm 0,02$ ) с множеством над- и поддесневыми камнями. При зондировании пародонтальных карманов выявлялись глубокие щели зубодесневого прикрепления (в среднем 4,2-5,2 мм), а у 30% пациентов из карманов выделялся гнойный экссудат.

В I группе проводили лечение с использованием вышеописанных биополимерных пленок на протяжении 10-и дней, оценивали клинический эффект до начала лечения, спустя 2, 7 и 10 суток, контроль ремиссии проводили спустя 3 месяца (таблица 1).

Таблица 1. Клинические параметры в динамике лечения биополимерными пленками у пациентов I группы

| Клинические параметры                 | До лечения | Спустя 2 дня | Спустя 7 дней | Спустя 10 дней | Спустя 3 месяца |
|---------------------------------------|------------|--------------|---------------|----------------|-----------------|
| ИГ                                    | 2,87±0,28  | 2,24±0,05    | 1,87±0,06     | 1,46±0,02      | 1,53±0,02       |
| ПИ                                    | 3,19±0,13  | 3,03±0,12    | 2,53±0,09     | 2,29±0,14      | 2,34±0,02       |
| Кровоточивость                        | 5,09±1,06  | 5,01±0,09    | 4,32±0,12     | 3,89±0,23      | 4,02±0,14       |
| Глубина пародонтальных карманов (мм). | 4,9±0,6    | 4,2±0,2      | 3,3±0,3       | 2,8±0,4        | 3,3±0,2         |

Во второй группе эффект традиционного метода наблюдали также в течение 10 дней, клиническое состояние оценивали до лечения, спустя 2, 7, 10 дней, контрольное обследование - спустя 3 месяца.

У пациентов I группы значительно улучшилось гигиеническое состояние полости рта. Если до лечения ИГ был плохой (2,87±0,28), после окончания лечения он составил 1,46±0,022, а при контроле спустя 3 месяца оставался на достаточно хорошем уровне и составил 1,53±0,02.

Таблица 2. Клинические параметры в динамике лечения традиционным методом у пациентов II группы

| Клинические параметры                | До лечения | Спустя 2 дня | Спустя 7 дней | Спустя 10 дней | Спустя 3 месяца |
|--------------------------------------|------------|--------------|---------------|----------------|-----------------|
| ИГ                                   | 2,74±0,06  | 2,53±0,059   | 1,88±0,031    | 1,71±0,031     | 2,1±0,049       |
| ПИ                                   | 3,21±0,18  | 3,11±0,16    | 2,75±0,11     | 2,36±0,17      | 3,18±0,16       |
| Кровоточивость                       | 5,25±1,03  | 5,03±0,08    | 4,69±0,12     | 4,19±0,32      | 4,76±1,3        |
| Глубина пародонтальных карманов (мм) | 5,2±0,3    | 4,9±0,4      | 3,9±0,2       | 3,7±0,12       | 4,2±0,23        |

В группе с использованием традиционного метода ПИ до лечения составил 3,21±0,18, после лечения - 2,36±0,17 (т.е. сравнительно понизился), а спустя 3 месяца состояние тканей пародонта показало предобостренное состояние и ПИ составил 3,18±0,16.

Лечение заболевания пародонта биополимерными пленками эффективно влияло на состояние капилляров слизистой оболочки полости рта. Если до начала использования биокompозитных пленок отмечалась кровоточивость десен II степени - 5,09±1,06, после 10 дней составила 3,89±0,23 (<1,2±0,14), а через 3 месяца незначительно повысилась - 4,02±0,02.

Во второй группе до начала лечения кровоточивость десен соответствовала 5,25±1,03 (II степени), после курса лечения она снизилась до 4,19±0,32, а спустя 3 месяца кровоточивость капилляров была достаточно высокой 4,76±1,3 и в анамнезе пациенты жаловались на обострение заболевания, конкретно на отек, гиперемии и кровоточивость десен при чистке зубов и приеме пищи.

Гигиеническое состояние полости рта пациентов II группы после лечения также улучшилось. ИГ по Федорову-Володкиной до лечения составил 2,74±0,06, после курса лечения - 1,71±0,031, однако через 3 месяца ИГ поднялся до 2,1±0,049, что было обусловлено плохим состоянием полости рта.

ПИ по A. Russel у больных I группы до лечения составил 3,19±0,13. После лечения биополимерными пленками он составил 2,29±0,14. При контрольном наблюдении через 3 месяца ПИ оставался практически на уровне, каким был после лечения.

Глубину пародонтального кармана маркированным зондом устанавливали в обеих группах. В первой группе глубина пародонтального кармана составила, в среднем, 4,9±0,6 мм, после окончания использования биополимерных пленок глубина уменьшилась на 2,1 мм и составила 2,8±0,4 мм. На контрольном приеме - 3,3±0,2 мм.

Во второй группе глубина пародонтального кармана уменьшилась на 1,5 мм, до лечения - 5,2±0,3, спустя 10 дней - 3,7±0,12 мм, а спустя 3 месяца - 4,2±0,23 мм, длина патологических щелей резко повысилась.

Кроме вышеуказанных параметров, субъективно оценивали цвет, гиперемии и отек десен до лечения и после его окончания.

В обеих группах, в среднем, у 86% пациентов отмечались гиперемии и отек десен. После применения биополимерных пленок и "коктейль-мазей" в виде комплексного лечения пародонтита состояние десен нормализовалось (рис. 1,2). Однако следует отметить, что при использовании биополимерных пленок воспалительные

признаки (гиперемия и отек) отсутствовали уже на 2-3 дни, а на 4-ый - вообще исчезали. Во II группе гиперемия исчезала на 4-ый день, а отек – после 6-го сеанса. На контрольном осмотре в I группе либо вообще не отмечалось обострения воспалительного процесса,



Рис. 1. До начала лечения. Четкая визуализация отека, гиперемия и формирование пародонтологических карманов

либо имели место небольшие остаточные явления, а во II группе выявлялось обострение воспаления в виде гиперемии и отека десен. Неодинаковые результаты объясняются разной концентрацией лекарственных средств в зоне воздействия.



Рис. 2. После окончания курса лечения биополимерными пленками. Нормализация цвета, объема и прикрепления десен. Пародонтологические карманы не выявляются

Таблица 3. Оценка воспалительных признаков поражения пародонта в динамике

| Признаки поражения | I группа   |                |                |                 |                | II группа  |                |                |                 |                |
|--------------------|------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
|                    | до лечения | после 2-х дней | после 7-и дней | после 10-и дней | после 3-х мес. | до лечения | после 2-х дней | после 7-и дней | после 10-и дней | после 3-х мес. |
| гиперемия          | +++        | ++             | -              | -               | -(+)           | +++        | ++             | -              | -               | +              |
| отек               | +++        | ++             | -              | -               | -              | +++        | ++             | ±              | -               | +              |

Анализ результатов вышеуказанных клинических параметров позволяет заключить, что предложенные нами биополимерные пленки пролонгированного действия являются методом выбора лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барер Г.М., Соловьева О.В., Янушевич О.О. Системы локальной доставки лекарств в лечении пародонтита: обзор литературы // Пародонтология. – 2002. – N 3(24). – P. 23-27.
2. Безрукова И.В. // Пародонтология. – 2000. – N 3(17). – С. 46-47.
3. Боровский Е.В. Терапевтическая стоматология. – М.: 1997. – 308 с.
4. Грудянов А.И., Стариков Н.А. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта // Пародонтология. – 1998. – N 2(8) – С. 6-17.
5. Дмитриева Л.А. с соавт. Сравнительная оценка современных антибактериальных препаратов при лечении пародонтита тяжелой степени в стадии обострения // Пародонтология. – 1997. – Т. 76. - N6. – С. 19-22. - 1998. – Т.77. – N4. - С. 17-22.
6. Кирсанов А.И., Горбачова И.А., Орехова Л.Ю., Карпов Ю.В., Нейзберг Д.М. // Стоматология для всех. – 2000. - N2. – С. 10-13.
7. Крамер Г. Математические методы статистики. – М.: Мир. – 1975. – 195 с.
8. Царев В.Н. с соавт. Выбор антибактериальных препаратов для комплексного лечения пародонтита в стадии обострения // Стоматология. – 1997. – Т.76. - N6. – С. 19-22.
9. Cianio S.G. Current dental chemotherapeutic // Dent-Today.

- 1997. - N 2,5. - v. 16. - P. 48-50.
10. Low S., Cincio S., Reviewing nonsurgical periodontal therapy // Am Dent. Assoc. – 1990. – v. 121. - P. 467-470.
11. Markoishvili K., Tsitlanadze, 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 healing wounds infected with various pathogenic bacteria // Intern. J. Dermatology. – 2002. – N 41. – P. 453.
12. 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. Polym. Ed. (in press).

#### SUMMARY

#### CLINICAL EFFECT OF USE OF BIOPOLY FILMS IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE CHRONIC GENERAL PERIODONTITIS

Kandelaki K.

Natishvili Research Institute of Experimental Morphology, Tbilisi, Georgia

Our aim was to study clinical effect of biopoly films in the complex treatment of chronic general periodontitis of II degree in a stage of an aggravation.

Under our supervision there were 42 patients with the diagnosis of chronic general periodontitis of II degree in a stage of an aggravation. All patients have been divided into two groups: I group (22 patients) were treated by biopoly films, II group (20 patients) - with traditional method. Clinical effect have been studied and observed in dynamics of treatment: at the beginning of the treatment, after 2, 7 and 10 days. Control survey has been done in 3 months.

Our data have shown, that using biopoly films in complex treatment of chronic general periodontitis, clinical parameters significantly improved and after 3 months still it remained in remission. In the second group - after ending of the treat-

ment course the condition of patients also approached to the normal rates, but did not give a consistent remission and after 3 months occurred aggravation of the disease.

According to our results, biopoly films (Georgia) more effectively stimulate restoring processes in the periodontal tissue than using traditional method. Certainly, it is based on prolong action of impregnative medicines of the biopoly films and obtaining the appropriate concentration of drugs in the pathological zone, which directly operates on regenerative processes of the periodontal tissue.

**Key words:** periodontitis, biodegradable films, clinical results.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Канделаки К.Т.

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

Целью исследования явилось изучение клинического эффекта биополимерных пленок в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита.

Под нашим наблюдением находились 42 пациента с диагнозом хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести в стадии обострения. Все пациенты были разделены на две группы: I группу составили 22 пациента, которым лечение проводилось биополимерными пленками, II группу - 20 пациентов, которым лечение проводилось традиционным методом. Клинический эффект наблюдали в динамике курса лечения: до начала лечения, спустя 2, 7 и 10 дней. Контрольный осмотр проводили спустя 3 месяца.

Результаты показали, что при использовании биополимерных пленок в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита клинические парамет-

ры ежедневно улучшались, и спустя 3 месяца отмечалась ремиссия заболевания. У больных второй группы состояние после окончания лечебного курса также приближалось к норме, однако прочного прогноза о ремиссии заболевания не давало.

Согласно результатам, предложенные нами биополимерные пленки более эффективно стимулируют восстанавливающие процессы в периодонтальной ткани по сравнению с традиционным методом, что, очевидно, обусловлено пролонгированным действием импрегрированных средств биокомпозитных пленок и той концентрацией лекарств в патологической зоне, которая непосредственно действует на регенеративные процессы ткани пародонта.

*Рецензент: действ. член АМН Грузии,  
проф. У.А. Габуния*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

Гогохия Н.А., Натмеладзе К.М., Микаберидзе Х.Л.

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра клинко-лабораторной диагностики*

Твердофазный иммуноферментный анализ (ТИФА) для определения антиген специфических антител, впервые описанный Engvall и Perlmann, успешно адаптирован для определения гормонов [3,8]. Высокая стабильность реагентов, простота регистрации и другие достоинства метода ТИФА обусловили широкое использование данного метода в лабораторной практике. Основными направлениями его применения являются ранняя диагностика заболеваний, проведение массовых эпидемиологических обследований и др. [1]. Синдром поликистоза яичников (СПЯ) является частой причиной нарушения менструального цикла и репродуктивной функции. В структуре женского бесплодия СПЯ составляет 15% случаев [4]. Представляет интерес гормональный статус женщины с СПЯ в условиях хронического стресса и без него, выраженный в данных иммуноферментного анализа (ТИФА). Известно, что в этиологию многих болезней вовлечен стресс. Стресс и фаза менструального цикла также влияют на развитие болезни [5,6].

Современная медицина рассматривает СПЯ как неспецифическую, плюригландулярную, полиэтиологическую и полисимптомную патологию [9]. Нарушение регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-яичники сопровождается изменением функции симпатико-адреналовой системы, осуществляющей компенсаторно-приспособительные процессы в регуляции гомеостаза в норме и патологии. Биогенные амины также вовлечены в механизм формирования эндокринных расстройств при СПЯ [7,10]. Ингибирующий эффект дофамина на секрецию лютропина (ЛГ) хорошо известен [2]. Так, после инфузии дофамина содержание ЛГ в крови больных женщин СПЯ в сравнении со здоровыми значительно снижается, при этом уровень ЛГ не снижается после введения центрально-дофаминэргических нейромедиаторов пресинаптического действия, которые активизируют центральную дофаминэргическую систему. Таким образом, увеличение секреции ЛГ детерминировано снижающим эффектом гипоталамо-дофаминэргической системы, а также секреторной активностью ЛГ-релизинг-гормонотропных нейронов [9].

У больных СПЯ содержание дофамина в крови зависит от патогенетической формы синдрома. Известно, что при типичной форме болезни (Штейн-Левенталь) данные показатели находятся в пределах нормы, при сочетанной форме болезни (центральная надпочечниковая) отмечается увеличение экскреции дофамина, а при центральной форме болезни наблюдается выраженное снижение его содержания в крови.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния хронической стрессовой ситуации на развитие нейроэндокринных нарушений и установление роли гипоталамо-дофаминэргической системы в формировании синдрома поликистоза яичников центрального генеза.

**Материал и методы.** Нами наблюдались 66 женщин фертильного возраста (19-34 лет) с СПЯ центрального генеза, а также женщины с нормальным овариальным циклом. Женщины, в соответствии с задачами исследования, были распределены на три группы. I группу составили 34 женщины, беженки из Абхазии с СПЯ центрального генеза. Во II группу были включены 32 женщины, жительницы г. Тбилиси также с СПЯ центрального генеза. III (контрольная) группа состояла из 16 практически здоровых женщин с нормальной менструальной функцией.

У всех женщин определяли тестостерон, прогестерон, пролактин. Гормональные исследования проводились методом ТИФА (гормоны определялись в фолликулярной фазе менструального цикла). Больные находились под наблюдением психотерапевта. Полученные данные обрабатывались с помощью параметрической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Первым этапом исследования явилось определение содержания ЛГ в плазме крови до и после инфузии дофамина.

На втором этапе исследования определяли содержание ЛГ после введения центрально дофаминэргических нейромедиаторов пресинаптического действия (таблица 1,2).

Таблица 1. Секреция лютропина и концентрация дофамина у женщин с СПЯ

| Больные СПЯ центральной формы (n=66) | Дофамин (Нмол/л) | Лютропин (нг/мл)     |                         |   |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|-------------------------|---|
|                                      |                  | до введения дофамина | после введения дофамина | после введения центрально дофаминэргического нейромедиатора |
| I (n=34)                             | 48±1,8<br>p<0,01 | 28,6±1,14<br>p<0,01  | 12,3±1,12<br>p<0,05     | 22±2,08<br>p<0,05   |
| II (n=32)                            | 53±2,1<br>p<0,05 | 8,2±0,28<br>p<0,01   | 9,2±0,26<br>p<0,05      | 14,6±1,32<br>p<0,05   |
| контроль (n=16)                      | 64±3,5           | 0,8±0,31             | 0,6±0,06                | 0,5±0,04  |

Таблица 2. Показатели гормонов у женщин с СПЯ I и II групп

| Больные СПЯ центральной формы | Пролактин PRL норма (фол. ф.) 1,2-15,5 нг/мл | Тестостерон TST норма (фол. ф.) <0,8 нг/мл | Прогестерон Prog норма (фол. ф.) 0,2-1,4 нг/мл |
|-------------------------------|--|--|--|
| I                             | 16,5±1,8                                     | 0,15±1,2                                   | 0,18±1,7                                       |
| II                            | 10±0,8                                       | 0,85±0,4                                   | 0,25±1,9                                       |
| контрольная группа            | 6,76±1,5                                     | 0,4±0,5                                    | 1,2±0,08                                       |

Установлена зависимость секреции ЛГ от концентрации дофамина у больных СПЯ (таблица 1). Более высокие показатели ЛГ у больных первой и второй групп по сравнению с контрольной, на наш взгляд, обусловлены СПЯ. Высокие показатели ЛГ у больных обеих групп достоверно снижаются после введения дофамина, однако не достигают нормы. Сравнение показателей ЛГ у вынужденно перемещенных лиц и жительниц г. Тбилиси выявило более высокие показатели концентрации ЛГ у больных беженцев из Абхазии, что указывает на хроническую стрессовую ситуацию, как один из риск факторов развития СПЯ. Введение центрально дофаминэргического нейромедиатора пресинаптического действия, активизирующего центральную дофаминэргическую систему, не снижает уровень ЛГ у больных I и II групп.

Исследование тестостерона показало, что тестостерон у всех больных находится в пределах нормы, т.е. до 0,22-0,8 нг/мл. Статистически достоверной разницы между показателями у больных первой и второй групп в концентрации пролактина не выявлено. Что касается прогестерона, то его концентрация у женщин обеих групп понижена (таблица 2).

Из таблицы 1 явствует, что снижение дофамина в крови наиболее выражено у женщин с СПЯ, вынужденно перемещенных из Абхазии (I группа), что указывает на взаимозависимость длительного хронического стресса и уровня дофамина в крови.

Полученные данные указывают на то, что увеличение ЛГ в крови больных СПЯ центрального генеза обусловлено как снижением влияния дофаминэргической системы, так и повышенной секреторной активностью ЛГ рилизинг продуцирующих нейронов, вызывающих хронический стресс.

Таким образом, пониженный уровень дофамина у вынужденно перемещенных лиц, подтверждает тот факт, что хронический стресс является значимым риск фактором развития СПЯ центрального генеза. Хронический стресс приводит к расстройству центральных механизмов нейрорегуляции гипоталамо-гипофизарной системы и усугубляет нарушения репродуктивной функции женщины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров А.М., Осипов Ф.П., Дзантиев Б.Ю., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. - М.: 1991. - 288 с.
2. Кержковская Н.С., Любимова А.В., Жордания К.И., Богатырев В.Н. Ингибин А, эстрадиол, ФСГ и СА-125 в диагностике и мониторинге гранулезоклеточной опухоли яичников // Актуальные вопросы клинической онкологии. - 2000. - №7. - С. 15-19.
3. Allem F. 7-th International Congress of Endocrinology. - Canada: 1984. - P. 26.
4. Engvall E., Perelmann P. - Immunochem. - 1972. - v.109. - №1. - P. 129-135.
5. Gondas V.T. - Endocrinol.metabol. chin. North. Am. - 1997. - №26. - P. 80.

6. King C.A. Cytokine expression during different phases of the menstrual cycle: Dissertation. St.John's, NF: 1998. –270 p.
7. Pehlivanoglu B. - Archives of Physiology and Biochemistry. – 2001. -v. 109. - N4. – P. 383-387.
8. Quigley M.E., et al. - Gynecolog. Endocrin.Metal. – 1992. - №7. – P. 584-589; P. 831-834.
9. Van Weemen B.K., Schuurs A.H.W.M // FEBS lett. – 1971. - v. 15. – P. 232-236.
10. Yen S.S. Chronic anovulation caset by penpleral disorders. - In: Reproductive Endocrinology. – Philadelphia: 1991. – 576 p.

## SUMMARY

### STUDY OF DOPAMINE EFFECT ON NEUROENDOCRINE DISORDERS DURING POLYCYSTIC-OVARY SYNDROME USING THE METHOD OF ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ANALYSIS (ELISA)

**Gogokhia N., Natmeladze K., Mikaberidze Kh.**

*Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tbilisi State Medical Academy*

The goal of this work was to study the influence of chronic stress on the development of neuroendocrine disorders and to establish the role of hypothalamo-dopaminergic system in the formation of polycystic-ovary syndrome (POS) of central form.

Our data indicate that an increase of luteinizing hormone (LH) in the blood of patients diagnosed with POS of central genesis is conditioned both by the decrease of the influence of dopaminergic system and increased secretory activity of LH releasing generating neutrons causing chronic stress.

Thus the fact that well-pronounced decrease of dopamine level is observed in persons forcedly displaced evidences that chronic stress is an important risk factor of the development of POS of central genesis. Chronic stress leads to the disorder of the central mechanisms of neuroregulation

of hypothalamo-hypophysial system and aggravation of the disorders of females' reproductive function.

**Key words:** dopamine, neuroendocrine disorders, polycystic-ovary syndrome.

## РЕЗЮМЕ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ МЕТОДОМ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА

**Гогохия Н.А., Натмеладзе К.М., Микаберидзе Х.Л.**

*Тбилисская государственная медицинская академия, кафедра клинко-лабораторной диагностики*

Целью данного исследования явилось изучение влияния хронической стрессовой ситуации на развитие нейроэндокринных нарушений и установление роли гипоталамо-дофаминэргической системы в формировании СПЯ центрального генеза. Нами наблюдались 86 женщин фертильного возраста (19-34 лет) с синдромом поликистоза яичников (СПЯ) центрального генеза и женщины с нормальным овариальным циклом. Полученные данные указывают на то, что увеличение ЛГ в крови больных СПЯ центрального генеза обусловлено как снижением влияния дофаминэргической системы, так и повышенной секреторной активностью ЛГ-релизинг-продуцирующих нейронов, вызывающих хронический стресс. Сильное снижение уровня дофамина у вынужденно перемещенных лиц свидетельствует о том, что хронический стресс является значимым риск фактором развития СПЯ центрального генеза. Хронический стресс приводит к расстройству центральных механизмов нейрорегуляции гипоталамо-гипофизарной системы и усугубляет нарушения репродуктивной функции женщины.

*Рецензент: д.м.н., проф. Т.Ш. Букія*

## МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАФЕРОНА ЛБ И ФЕЛОВИНА ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА

Микеладзе Р.Б. Купрадзе С.А. Корсантия Б.М.

*Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

Нами ранее было показано, что использование комбинации препаратов плаферона ЛБ и феновина в качестве лечебного средства при заражении мышей вирусом лейкоза Раушера (ВЛР) приводит к выживанию 32% животных, в то время как использованная доза вируса в контрольной группе вызывала 100% смертность. На основании полученных данных было сделано предположение о том, что выживание мышей не является следствием прямого антивирусного действия использованных препаратов, а результатом других свойств плаферона ЛБ и феновина [1,2].

Препарат феновин, успешно применялся нами для лечения различных вирусных заболеваний, в том числе генитального герпеса [3-5]. При этом он вызывал усиление иммуностропного действия плаферона ЛБ, что способствовало также улучшению результатов (качества) лечения.

Целью настоящего исследования явилось проверить механизм протекторных свойств плаферона ЛБ и феновина у мышей, инфицированных вирусом Раушера.

**Материал и методы.** Вирус Раушера и линейные мыши BALB/c (высокочувствительные к этому вирусу) были получены из Института вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН РФ. Использовали 600 1-1,5-месячных мышей, весом 15-20 гр, которым вирус вводили внутрибрюшинно в дозе, вызывающей 100% гибель животных. Плаферон вводили внутрибрюшинно (1,0 мг на кг веса), феновин - специальным зондом перорально (100 мг на кг веса), ежедневно в течение 10-ти суток, начиная одновременно с введением вируса.

В литературе нам не удалось обнаружить информации о том, в каком проценте эритробластов идет репликация вируса и в каком - вирус интегрирован в геном трансформированной клетки. Для выяснения этого вопроса был использован метод непрямой иммунофлуоресценции. На кроликах были получены антитела против очищенной и разрушенной (гомогенизированием) суспензии ВЛР – этими антителами обрабатывали эритроцитарную массу, выделенную от больных животных, а затем флуоресцирующими антителами против глобулинов кролика (производства ИЭМ им. Гамалеи АМН РФ).

Выяснилось, что в эритроблестах, появившихся в периферической крови и селезенке, на 12-14 сутки после за-

ражения наибольший процент обнаружения светящихся вирусных антигенов составил, в среднем, 47% (от 35,5 до 58,4), в последующие дни процент светящихся эритробластов достоверно снижался до 5-12%. Это объясняется тем, что после образования трансформированных эритробластов со встроенным в клеточную ДНК вирусным геномом, вирус уже не репродуцируется и поэтому происходит повышение процента не светящихся клеток.

Для выявления механизма действия препаратов из селезенки незараженных и зараженных мышей готовили суспензию клеток, которые засеивали в плоскодонные лунки пластиковых панелей. Основную часть клеток селезенки у здоровых мышей составляли эритроциты, а у больных - проэритробласты – клетки Раушера. Затем суспензию здоровых клеток заражали вирусом лейкоза Раушера и добавляли плаферон и феновин в лечебных концентрациях. Затем вирус титровали в клетках зараженных мышей. Подобный эксперимент был успешно проведен нами на суспензии клеток, полученных из лимфоузла человека при болезни Ходжкина [8].

Для исследования динамики накопления вируса в зараженных животных нами была модифицирована методика титрования вируса Раушера, поскольку метод титрования, использованный нами ранее, занимал длительный срок (18-25 дней) и требовал большого количества животных, которое нам было трудно обеспечить. Поэтому, для титрования мы использовали способность вируса лейкоза Раушера быстро адаптироваться к мышинным фибробластам и вызывать цитопатогенное действие (ЦПД).

Мышинные фибробласты получали из 15-18-дневных эмбрионов путем измельчения и последующей трипсинизации. Клеточную суспензию разводили в среде RPMI с добавлением 10% телячьей сыворотки и разливали в плоскодонные лунки стерильных пластиковых планшетов (по 100 000 клеток на лунку). Исследуемый материал вносили в 3 лунки (для стандартизации результатов), через 24 часа часть надсадочной жидкости с предполагаемым вирусом переносили во второй ряд лунок и через 24 часа - в третий ряд, т.е. проводили слепые пассажи вируса. Если в какой-либо лунке, обычно III ряда, наблюдалось появление ЦПД – это указывало на наличие вируса в исследуемом материале и означа-



ло, что произошла адаптация вируса к фибробластным клеткам. Вначале методика была успешно отработана на модельном вирусе. Периферическую кровь брали из хвостовой вены, поэтому не было необходимости забивать животных, в этом случае легко было регистрировать эффект лечения, процент выживших животных, а также динамику накопления вируса.

В суспензию клеток, выделенных от зараженных животных, на 15, 16, 17, 18, 19 и 20 сутки после заражения добавляли плаферон ЛБ и феновин в терапевтических дозах, а затем в динамике подсчитывали процент эрит-

робластов по отношению к эритроцитам в обработанных лекарствами и контрольных образцах.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице показано, что в клеточной суспензии, взятой из селезенки в разные дни после заражения, содержится различный процент эритробластов, который возрастает от 4 до 87%. Хорошо видно, что во время культивирования процент эритробластов в различной степени, также возрастает за счет их деления, что указывает на удовлетворительные условия культивирования (число в делимом обозначает процент эритробластов в контроле).

Таблица. Показатели содержания эритробластов в клеточной суспензии, взятой из селезенки мышей в разные дни после заражения

| дни<br>часы | эритробласты в % | 15    | 16    | 17    | 18    | 19    | 20    |
|-------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|             |                  | 24    | 4/4   | 12/12 | 28/28 | 43/43 | 65/65 |
| 48          |                  | 11/11 | 26/26 | 41/40 | 51/49 | 73/68 | 89/84 |
| 72          |                  | 23/23 | 37/35 | 57/50 | 63/54 | 77/57 | 92/67 |
| 96          |                  | 35/34 | 48/43 | 65/54 | 74/43 | 84/42 | 93/52 |
| 120         |                  | 46/43 | 61/52 | 77/66 | 81/32 | 88/28 | 94/17 |

Главная информация содержится в цифрах, данных в делителе, которые обозначают эффект действия плаферона ЛБ и феновина. Наблюдается тенденция уменьшения количества эритробластов в процессе культивирования, но самое главное – чем позже взяты клетки, тем в большей степени они поддаются лечебному влиянию. Выяснилось, что в суспензиях клеток, обработанных препаратами на фоне неизменного количества эритроцитов, происходит быстрое самоуничтожение эритробластов, которое по всем морфологическим признакам очень напоминает апоптозный процесс, который возникал лишь в тех клетках, которые не содержали синтезирующийся вирус Раушера.

Учитывая данные литературы о роли нарушения неспецифической противовирусной резистентности мононуклеарных фагоцитов в патогенезе острого лейкоза [7-10], мы решили провести на нашей модели корреляционный анализ гемограммы и функциональных показателей мононуклеарных фагоцитов периферической крови после лечения плафероном ЛБ и феновином мышей, зараженных вирусом лейкоза Раушера.

Выяснилось, что показатели функциональной активности макрофагов (МФ) находятся в прямой корреляционной зависимости с количеством зрелых нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов и в обратной - с количеством бластов в периферической крови. Показатели внутриклеточной вирусемии после лечения также были в обратной корреляции с количеством зрелых клеток нейтрофилового ряда. Примечательно, что между количеством бластов и количеством зараженных вирусом

МФ взаимосвязи не обнаружено. Важным является связь между вирусным поражением и функциональной активностью МФ. Выявилась прямая корреляция между функциональной активностью МФ и количественными показателями бластных клеток. После лечения плафероном и феновином снижались показатели вирусемии, повышалось функциональное состояние МФ и количество зрелых форм эритроцитов, а количество бластов уменьшалось. Известно, что проникновение вирусов в систему клеток фагоцитирующих макрофагов происходит через фагоцитоз. Снижение кислородзависимой цитолитической активности при острых лейкозах является следствием элиминации вирусосодержащих иммунных комплексов и нарушения апоптоза в зараженных вирусом клетках. Т.о. нарушение фагоцитарной активности логично объяснить вирусным поражением, на фоне которого создаются условия для вирусной персистенции. Исходя из этих позиций, становится понятной высокая степень вирусемии на фоне гиперстимуляции МФ, что согласуется с данными других авторов о длительной и активной репродукции вируса Раушера в клетках макрофагальной системы [9,10].

Этиологические факторы гемобластозов, в том числе вирусные, могут реализовывать свое действие как непосредственно, так и через нарушение неспецифической резистентности иммунной системы. Повреждение макрофагально-фагоцитарной системы клеток вызывает снижение их функциональной активности, приводит к потере способности к фагоцитозу и цитотоксичности, что, в свою очередь, создает условия для персистенции в этих клетках инфекционных агентов. Кроме

того, нарушается синтез неспецифических гуморальных антителозных, антивирусных и антимикробных факторов, а также генетическая регуляция клеточного гомеостаза, что, в конечном счете, вызывает нарушение всего иммуногенеза. Все это создает условия для зарождения и прогрессирования патологического клонирования клеток. По нашему мнению существует несколько вариантов развития лейкозогенного процесса: в первую очередь, за счет нарушения регуляторной роли макрофагальных клеток (МФК) в пролиферации и дифференциации стволовых клеток, во вторых, вирусное заражение МФК приводит к подавлению синтеза универсального генетического регулятора клеточного гомеостаза – интерферона, что сопровождается увеличением частоты клеточных aberrаций и экспрессией онкогенов. На этом фоне создаются все условия для злокачественной трансформации в первую очередь в кроветворных клетках, что подтверждается, в частности, и данными наших исследований, а трансформирующим фактором могут стать разные вирусы, вероятно, этим объясняется отсутствие какого-либо одного специфического вируса в этиологии гемобластозов человека [10].

Таким образом, нарушение функциональной активности и антивирусной резистентности макрофагальных фагоцитов играет важную роль в патогенезе не только при вирусном лейкозе мышей, вызванном вирусом Раушера, но и при острых лейкозах человека, а коррекция их функционального состояния с помощью плаферона и феновина – представляется как новое и перспективное направление.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лобжанидзе Н.Г., Купрадзе С.А. Изучение влияния плаферона ЛБ на клетки Рид-Штерн-берга и Ходжкина в эксперименте // *Georgian Medical News*. – 2002. – N 5(86). – P. 91-94.
2. Нозадзе Т.Г. и др. Клинико-иммунологическая оценка эффективности плаферона и феновина в комплексном лечении больных с рецидивировавшим герпесом // *Аллергология и иммунология*. – 2004. – v. 5. - N4. – С. 572-576.
3. Нозадзе Т.Г. и др. Оценка клинического состояния больных генитальным герпесом при лечении плафероном и феновином // *Georgian Medical News*. – 2005. – N 1(118). – P. 21-24.
4. Парулава Г.Г. и др. Иммунотропность биологически активной пищевой добавки фено-вина // *Экспериментальная и клиническая медицина*. – 2002. – N 1-2 (7-8). – С. 28-31.
5. Соколов П.М., Бергольц В.Е. Своеобразие гуморального иммунитета у мышей с лейкозом Раушера // *Бюлл. эксп. биол.* – 1978. - N3. – С. 356-358.
6. Boiron M. et al. Patogenesis of Rausher leukemia // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1965. - N35. – P. 865-888.
7. Chirigos M. Studies with Murine leukomogenic Rausher virus: in vivo assay for antiviral agents // *Canc. Res.* – 1964. – N2. - P. 1035-1041.
8. Lobzhanidze N., Koupradze S. Positive effect of Plaferon LB treatment of Hodgkin's disease – result of immunocorrection or apoptosis? // *Annals of Biomed. Res.& Educ.* – 2001. – N9. – P. 170-173.

9. Voltchek I. A new perspective on acute leukemia therapy // *Chemother.* - 1993. - v. 5 (Suppli). - P. 669-670.

10. Voltchek I., Leschev A., Kamyshtentsev M., Lavinsky Yu., Zhiburt E. Prospects for the individualization of acute leukemia therapy. In: 9th Mediterranean Congr of chemotherapy: Abstr. – Milano: 1994. - P. 64.

## SUMMARY

### MECHANISMS OF ACTION OF LB-PLAFERON AND FENOVIT IN THE CASES OF RAUSCHE VIRUS LEUKEMIA

**Mikeladze R., Koupradze S., Korsantia B.**

*Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences*

The aim of our investigation was to examine the mechanisms of protective features of plaferon LB and fenovit in mice infected with Rausche virus. It was found that in erythroblasts from peripheral blood and spleen, which appeared 12-14 days after infection, the highest percent of determined virus antigens was approximately 47% (range 35,5 to 58,4) which was followed by decrease of the concentration of virus antigens (between 5-12%) in following days and increase of uninfected cells as a result of division of non-contaminated erythroblasts. Mechanism of action of plaferon LB and fenovit was manifested in the reconstitution of mechanisms of apoptosis among erythroblasts, which did not contain synthesized Rausche virus.

Impairment of functional activity and antiviral resistance of macrophagal phagocytes are playing an important role not only in the pathogenesis of murine viral leukemia caused by Rausche virus, but also during human leukemia. Correction of functional status of above - mentioned diseases using plaferon LB and fenovit is presenting as a new and prospective way.

**Key words:** plaferon LB, fenovit, Rausche virus, erythroblasts.

## РЕЗЮМЕ

### МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАФЕРОНА ЛБ И ФЕЛОВИНА ПРИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ЛЕЙКОЗА РАУШЕРА

**Микеладзе Р.Б. Купрадзе С.А. Корсантия Б.М.**

*Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

Целью настоящего исследования явилось проверить механизм протекторных свойств плаферона ЛБ и феновина у мышей, инфицированных вирусом Раушера. Выяснилось, что в эритроблестах, появившихся в пери-

ферической крови и селезенке, на 12-14 сутки после заражения наибольший процент обнаружения светящихся вирусных антигенов составил, в среднем, 47% (от 35,5 до 58,4), в последующие дни процент светящихся эритробластов достоверно снижался до 5-12%, а повышение содержания несветящихся клеток шло за счет деления безвирусных эритробластов. Механизм действия плаферона и феновина проявлялся в восстановлении механизма апоптоза в тех эритробластах, которые не содержали синтезирующийся вирус Раушера.

Нарушение функциональной активности и антивирусной резистентности макрофагальных фагоцитов играет важную роль в патогенезе не только при вирусном лейкозе мышей, вызванном вирусом Раушера, но и при острых лейкозах человека, а коррекция их функционального состояния с помощью плаферона и феновина представляется как новое и перспективное направление.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. Н.А. Джавахишвили*

*Научная публикация*

## ТЕСТИРОВАНИЕ ПОТОМСТВА ЙОД ДЕФИЦИТНЫХ КРЫС В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ

**Габричидзе Г.О., Лазришвили Н.И., Кекошвили Т.Г., Метревели Д.С., Бекая Г.Л.**  
*(Г.Л. Бекая – действ. член АМН Грузии, профессор)*

*Тбилисский государственный медицинский университет;  
Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии*

Экспериментальными исследованиями показано, что у крыс гормоны материнской щитовидной железы во время гестации достигают плод и материнский  $T_4$  предохраняет мозг плода от дефицита  $T_3$  [2]. Если беременность женщины проходит в условиях тяжелого дефицита йода, ее организм не способен продуцировать то количество  $T_4$ , которое необходимо для развития плода, а сам эмбрион, опять же по причине йод дефицита не способен синтезировать  $T_4$  [8]. Таким образом в процессе беременности головной мозг плода не получает достаточного количества  $T_4$ , который является единственным источником для  $T_3$ , чем и объясняются тяжелые повреждения центральной нервной системы, возникающие при остром йод дефиците.

Некоторые экспериментальные исследования показывают, что, помимо изложенного, гипотиреоз может привести к депрессивному поведению и, что тиреоидные гормоны могут оказать эффект антидепрессантов [7].

Целью исследования явилось с помощью метода “открытого поля” [1] изучить постнатальные изменения эмоционального статуса у потомства, родившегося от крыс, находящихся в условиях йод дефицита разной степени, как до зачатия, так и в процессе всей гестации.

**Материал и методы.** В качестве экспериментальной модели для создания йод дефицита была использована модель, описанная в работе [4]. Исследования проводились на четырех группах беспородных самок белых крыс (по 6 животных в каждой группе), диета трех групп содержала йод в различных дозах, а четвертая группа находилась на нормальном питании. Первая группа получала эту диету с очень низким содержанием йода (базовая диета), другая - эту же диету с добавкой 0,005%  $KClO_4$ , который не позволял тому малому количеству йода, который все же имелся в диете, поступать к щитовидной железе и этим самым достигалось усиление дефицита йода. В третьей группе к диете добавляли KI (10 мг в день), что обеспечивало свободное поступле-

ние нормального количества йода в организм. Животным всех трех групп без ограничений давали дистиллированную воду, а четвертой – обычную воду. Указанная диета поддерживалась в течение трех месяцев, после чего самок совокупляли с нормальными самцами. В день совокупления у самок брали вагинальный мазок и световым микроскопом оценивали наличие сперматозоидов. На 21-ый день гестации трем животным из каждой группы делали гистерэктомию для определения  $T_4$  и  $T_3$  в головном мозгу плодов. Как до совокупления, так и на 21-й день гестации определяли содержание  $T_4$  в плазме матери. Потомство оставшихся самок через месяц после рождения проходило тестирование в открытом поле.

**Диета.** Базовая йод дефицитная диета (первая группа животных) содержала следующие ингредиенты: кукурузная мука - 6 единиц веса (е.в.), пшеничная клейковина – 2,5 е.в., пивные дрожжи – 1 е.в., NaCl – 0,15 е.в. и CaCO<sub>3</sub> – 0,15 е.в. [4]. Для обеспечения нормального роста потомства на каждый килограмм указанной базисной диеты добавляли смесь 18 г макро- и 0,25 г микроминералов, 1 г смеси различных витаминов, 10 г L-лизина, 1,9 г L-триптофана, 2,2 г L-метионина, 3,4 г L-треонина и 2 г L-холина. Кроме этого добавляли 10 мл кукурузного масла. Для второй группы животных к указанной базисной диете, как отмечалось выше, добавляли незначительное количество KClO<sub>4</sub> (50 мг/кг диеты) и тем самым предотвращали доступ имеющихся малых количеств йода к щитовидной железе. При нормальном снабжении йодом (третья группа) указанная добавка не оказывает влияния на функцию щитовидной железы [4].

Уровень тироксина в сыворотке матери определяли радиоиммунным анализом с использовани-

ем тест-систем RIA-gnost T4 “Cea-Ire-Sorin” (Франция).

**Изучение поведения крыс.** Через месяц после рождения потомство всех групп проходило тестирование в открытом поле. Для этой цели из помета в каждой группе рандомизированно отбирали по два детеныша от каждой матери и таким образом вновь были составлены четыре группы (по 6 животных): группа Ia – потомство самок, принимавших базовую йод дефицитную диету, группа IIa – потомство самок, принимавших ту же диету с добавкой 0,005% KClO<sub>4</sub>, группа IIIa – потомство группы самок, получавших добавку к базовой диете в виде KI, группа IVa - потомство контрольной группы самок, получавших нормальную диету.

“Открытое поле” [1] представляло собой круглую камеру диаметром 80 см, пол был разделен на 16 квадратов (20x20 см), высота стенки – 16 см. При 5-минутном тестировании в открытом поле регистрировали следующие показатели: количество пересеченных квадратов; число вхождений в центральные квадраты; количество вертикальных стоек; частота грумминга.

Полученные результаты обрабатывались статистически. Достоверность средних величин и разницы между ними оценивали по критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень циркулирующего тироксина, измеренный в сыворотке крыс-самок к концу третьего месяца (до совокупления с нормальными самцами), нахождения на описанной выше диете и на 21-й день гестации, показал его достаточно низкий уровень в экспериментальных (первая и вторая) группах по сравнению с контрольной (третьей) группой (таблица).

Таблица. Средний уровень тироксина ( $T_4$ ) в сыворотке самок-крыс ( $M \pm m$ )

| Время измерения уровня тироксина в сыворотке самок                  | Группа животных          |  |                               |   |
|---|--------------------------|--|-------------------------------|---|
|   | I группа (базовая диета) | II группа (базовая диета +0,005% KClO <sub>4</sub> ) | III группа (базовая диета+KI) | IV группа (нормальная диета) - контроль |
| Конец третьего месяца диеты (до совокупления с нормальными самцами) | 4,9±0,8 нг/мл            | 1,4±0,22 нг/мл                                       | 48,8±7,7 нг/мл                | 45,2±6,8 нг/мл                          |
| 21-й день гестации  | 4,7±0,6 нг/мл            | 1,1±0,4 нг/мл  | 52,5±8,2 нг/мл                | 49,4±8,8 нг/мл                          |

Опыты в “открытом поле” показали, что животные контрольной группы достаточно активны: среднее число пересеченных квадратов - больше 40 (рис. а), в том числе, примерно 1,7 раз они попадают в центральные квадраты (рис. б), достаточно высока и поисковая активность – число вертикальных стоек равно, в среднем, 7-и (рис. в), частота грумминга не более 1,2±0,4 (рис. г).

Использованная нами базовая диета существенно понизила двигательную и поисковую активность живот-

ных, что достаточно четко отражается на данных тестирования в открытом поле (рис.).

Еще более выраженными оказались изменения в поведении животных второй группы, которые дополнительно к базовой диете получали KClO<sub>4</sub> - резко уменьшилось количество пересекаемых квадратов, число вхождений в центральные квадраты и число вертикальных стоек, но повысилась частота грумминга.

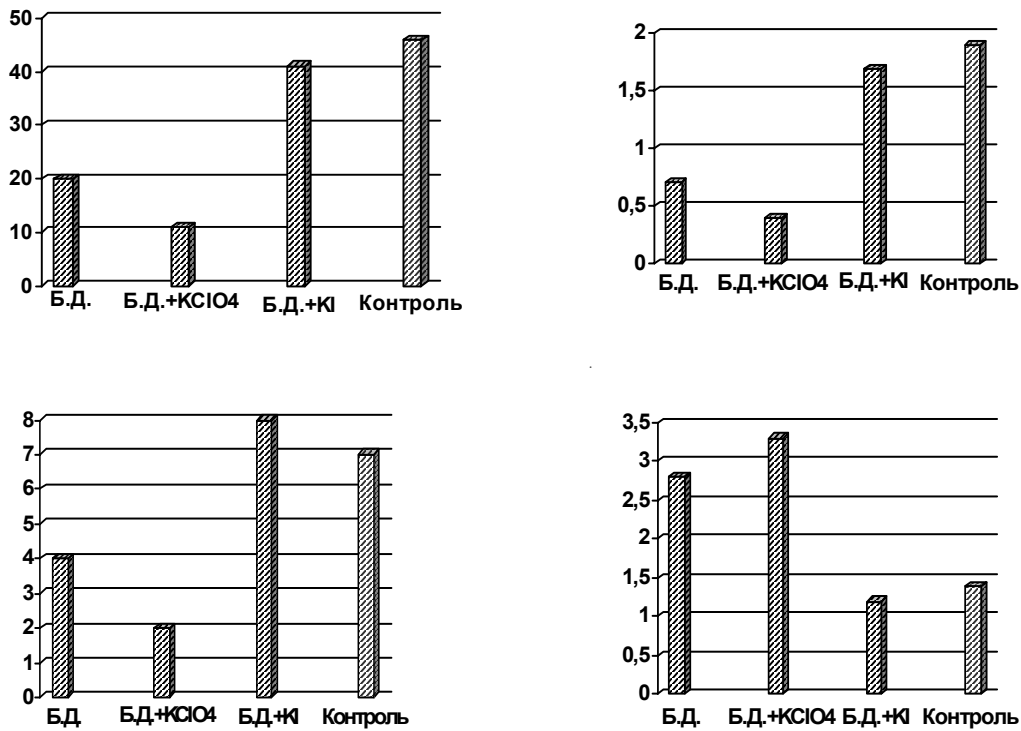


Рис. Опыты в “открытом поле”, 5-минутный тест. а – количество пересекаемых квадратов; б – число вхождений в центральные квадраты; в – число вертикальных стоек; г – частота груминга. Приводятся средние значения указанных показателей и стандартные ошибки средних. Обозначения: Б.Д. – базовая диета (группа Ia); Б.Д.+КСЮ<sub>4</sub> – базовая диета с добавлением КСЮ<sub>4</sub> (группа IIa); Б.Д.+KI – базовая диета с добавлением KI (группа IIIa); контроль – (группа IVa)

Статистический анализ полученных данных показал, что разница между показателями третьей и четвертой групп животных в открытом поле статистически не достоверна. Разница между показателями первой и второй групп в этих же опытах достоверна ( $p < 0,05$ ). Так же достоверна разница между показателями контрольной группы и групп Ia и IIa ( $p < 0,01$ ), а также между группой IIIa и группами Ia и IIa ( $p < 0,01$ ).

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что разница, наблюдаемая в поведении исследуемых нами групп животных, должна быть обусловлена лишь количеством находящегося в диете йода. Все остальные экспериментальные условия были идентичны, постнатальное прибавление веса у новорожденных было в пределах нормы, отбор животных для тестирования носил рандомизированный характер и экспериментаторы, проводящие гормональный анализ и тестирование в открытом поле не имели информации о принадлежности подопытной крысы к той или иной экспериментальной группе.

Как известно, постнатальный этап развития головного мозга у крыс соответствует процессам, которые имеют место во второй половине беременности у человека [6].

Соответственно, степень развития головного мозга новорожденных крысят можно сравнить со степенью развития головного мозга эмбриона человека в первой половине беременности, когда могут развиваться необратимые изменения, приводящие к неврологическому кретинизму. Именно с учетом этих положений и была выбрана нами экспериментальная модель йод дефицита, которая подразумевает поддержание специальной диеты самки за три месяца до зачатия плода и далее в процессе всей гестации. Как показали результаты исследований, данная экспериментальная модель является вполне адекватной поставленной задаче.

Передача тиреоидного гормона от матери к детенышу не прерывается и после формирования тиреоидной функции эмбриона [5]. Оказалось, что в случае низкого уровня циркулирующего материнского Т<sub>4</sub> нормальный уровень Т<sub>3</sub> (как в сыворотке матери, так и плода) не может оказать протекторного эффекта, так как во время эмбрионального и раннего постнатального развития состояние мозговых структур крысы зависит от локальной генерации Т<sub>3</sub>, а для этого необходимо не только наличие Т<sub>4</sub>, но и активация 5-йодтиронин дейодиназы. Активность данного фермента обратно пропорци-

ональна уровню  $T_4$ . В этот период развития эмбриона вклад системного  $T_3$  в повышении уровня  $T_3$  в его мозговых структурах незначителен. Таким образом, принципиальное значение имеет достаточность уровня именно тироксина [10].

Полагают, что онтогенетически запрограммированная экспрессия 5-йодтиронин дейодиназы (типа D2 и D3) и реакция данного фермента на дефицит или избыток тиреоидного гормона являются механизмом, обеспечивающим поддержание адекватного уровня  $T_3$  в различных мозговых структурах на всех этапах развития головного мозга [3,9].

Анализ данных проведенных исследований выявил, что изложенные положения являются наиболее адекватными для объяснения причин формирования явных признаков депрессивного состояния, которые полностью предотвращаются при добавлении йода в диету самок.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Buresh J., O. Bureshova, J.Huston. Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior. Elsevier Scientific Publishing Company. – Amsterdam – NY. – Oxford: 1976.
2. Calvo R.M., Obregon M.J., Ruiz de Ona C., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. Congenital Hypothyroidism as studied in rats. Crucial Role of Maternal Thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain // J. Clin. Invest. – 1990. - N86. – P. 889-899.
3. Guadano-Ferraz A., Escamez M.J., Raussell J. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems // J. Neurosci. – 1999. - N19. – P. 3430-3439.
4. Martinez-Galan J.R., Pedraza P., Santacana M., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G., Ruiz-Marcos A. Early Effect of Iodine Deficiency on Radial Glial Cells of the Hippocampus of the Rat Fetus // J. Clin. Invest. – 1997. – v. 99. - N11. – P. 2701-2709.
5. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia? // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – v. 85. - N11. – P. 3975-3987.
6. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development // European Journal of Endocrinology. – 2004. - N151. - P. U25-U37.
7. Redei E.E., Solberg L.C., Kluczynski J.M., Pare W.P. Paradoxical Hormonal and Behavioral Responses to Hypothyroid and Hyperthyroid States in the Wistar-Kyoto Rat // Neuropsychopharmacology. – 2001. – v 24. - N6. – P. 632-639.
8. Ruiz de Ona C., Obregon M.J., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. Development Changes in Rat Brain 5'-deiodinase and Thyroid Hormones During the Fetal Period: the Effect of Fetal Hypothyroidism and Maternal Thyroid Hormones // Pediatr. Res. – 1988. - N24. – P. 588-594.
9. Ruel J., Faure R., Dussault J.H. Regional distribution of nuclear T3 receptors in rat brain and evidence for preferential localization of neurons // J. Endocrinol. Invest. – 1985. - N8. – P. 343-348.

10. Xue-Yi C., Xin-Min J., Zhi-Jong D., Rakeman M.A., Ming-Li Z., O'Donnell K., Tai M., Amette K., DeLong N., DeLong G.R. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism // N. Engl. J. Med. – 1994. - N331. – P. 1739-1744.

#### SUMMARY

#### OPEN FIELD TESTING OF THE PROGENY OF RATS WITH IODINE DEFICIENCY

**Gabrichidze G., Lazrishvili N., Kekoshvili T., Metreveli D., Bekaia G.**

*I. Beritashvili Research Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences; Tbilisi State Medical University*

Experimental studies show depressive behavior of rats caused by hypothyroidism and anti-depressive effect of thyroid hormones. The present study analysis changes in emotional state of the progeny of rats suffered from iodine deficiency of different severity before mating and during whole period of gestation.

The basic diet with low content of iodine markedly decreased animal's motor activity and that was clearly demonstrated in open field testing. More pronounced changes in open field behavior was observed in group of animals with more restricted iodine diet (addition of  $KClO_4$  to the basic diet) – animals show significant decrease number crossed squares, number of entering into central squares and vertical standings, and increased frequency of gumming.

Addition of the iodine to the diet prevents development of the mentioned changes.

**Key words:** Iodine deficiency, rat, progeny, gestation, behavior, open field.

#### РЕЗЮМЕ

#### ТЕСТИРОВАНИЕ ПОТОМСТВА ЙОД ДЕФИЦИТНЫХ КРЫС В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ

**Габричидзе Г.О., Лазришвили Н.И., Кекошвили Т.Г., Метревели Д.С., Бекая Г.Л.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт физиологии им. И.С. Бериташвили АН Грузии*

Экспериментальные исследования показывают, что гипотиреоз может привести к депрессивному поведению и, что тиреоидные гормоны могут оказать эффект антидепрессантов. В настоящем исследовании мы попытались изучить постнатальные изменения в эмоциональном статусе у потомства, родившегося от крыс, находя-

щихся в условиях йод дефицита разной степени, как до зачатия, так и в процессе всей гестации.

Полученные данные показывают, что резкое ограни-

чение приема йода до и в процессе гестации приводит к выраженным признакам депрессивного состояния. Добавление йода в диету самок полностью предотвращает развитие указанного явления.

Научная публикация

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ $\gamma$ -РАДИОТЕРАПИИ

Саралидзе М.А., Папава М.Б., Датунашвили И.Т., Саникидзе Т.В., Бахугашвили В.И.

*Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

В процессе радиация-индуцированного поражения организма наблюдается интенсификация образования свободно радикальных форм кислорода (СРК), обуславливающих в дальнейшем повреждение биологических мембранных структур, нарушение метаболизма клеток, дисфункцию тканей, изменение гомеостаза и развитие окислительного стресса во всем организме. В многочисленных исследованиях показано, что при радиационном облучении уменьшается активность антиоксидантной системы организма (в особенности, каталазы и глутатион оксидазы), выявлена также значимая роль тиолсодержащих соединений в развитии пострадиационного адаптационного ответа клеток [6,7,12]. Нарушение баланса между про- и антиоксидантными системами в процессе радиационного поражения способствует изменению активности оксида азота, характер радиопротекторного и радиотоксического действия которого зависит от редокс-статуса организма [4,9].

Исходя из вышеизложенного, поиск эффективных радиопротекторов является актуальным вопросом современной радиологии [8,10]. С этой точки зрения представляет интерес препарат плаферон ЛБ (ПЛБ), синтезированный в Институте Медицинской Биотехнологии АН Грузии (номер патента в США - WO 02/12444 A2). Препарат 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 характеризуется широким спектром действия (противовоспалительным,

антиоксидантным, антигипоксическим, иммуномодулирующим и антиапоптотическим).

Целью исследования явилось установление эффективности корригирующего действия плаферона ЛБ на окислительно-восстановительный баланс организма в условиях воздействия ионизирующей радиации.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на половозрелых беспородных белых крысах весом 180-200 гр. Экспериментальные животные были разделены на шесть групп: I - интактная, II - радиация, III - радиация+ПЛБ, IV - ПЛБ+радиация, V - радиация+витамин С, VI - витамин С+радиация. Экспериментальным животным проводилась одноразовая дистанционная  $\gamma$ -радиотерапия дозой 5 Gg посредством аппарата АГАТ РС. Радиопротекторы (С витамин и ПЛБ) вводились животным сразу же и через 18 часов после облучения (III и V группы) и до облучения в течение 5 дней (IV и VI группы) в дозах 0,16мг/кг и 10мг/кг, соответственно. Животные забивались под действием эфирного наркоза спустя 1 и 24 часа после облучения.

Исследования методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) производились на радиоспектрометре РЭ 1307 (Россия) с частотой микроволнового излучения 9677 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов. В крови регистрировались сигналы ЭПР показателей прооксидантной и антиоксидантной систем, а также комплексов оксида азота с негемовым железом (FeSNO,  $g=1,94$ ) [2].

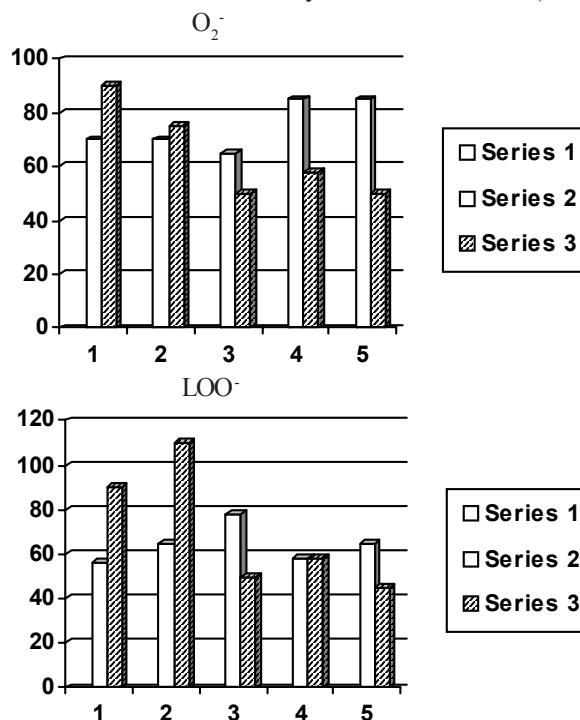
С целью определения содержания супероксидрадикалов ( $O_2^-$ ) и липопероксидов в крови применялись спинловушки 5,5 диметил-1-пироллин-IV-оксид (DMPO) и  $\alpha$ -фенил-1-*tert*-бутилнитрон (PBN) (SIGMA), соответственно. Кровь инкубировалась с DMPO и PBN (в дозах 50 мМ и 50 мМ на 1 мл крови) в течение 3 минут при комнатной температуре [11]. Спектры ЭПР  $O_2^-$  и  $LOO^\cdot$  регистрировались при комнатной температуре при значении микроволновой мощности 20 мВт.

Для определения содержания свободного оксида азота в крови облученных крыс использовали спинловушку диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) (SIGMA). DETC (500 мг/кг) и  $Fe^{2+}$ -цитрат (50 мг  $FeSO_4 \cdot 6H_2O + 250$  мг цитрата натрия  $kg^{-1}$ ) [5] вводили в хвостовую вену мышей в дозе 50 мг/кг за 10 минут до умерщвления животных. Спектры ЭПР комплексов  $NO-Fe^{2+}-(DETC)_2$  регистрировались при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [3].

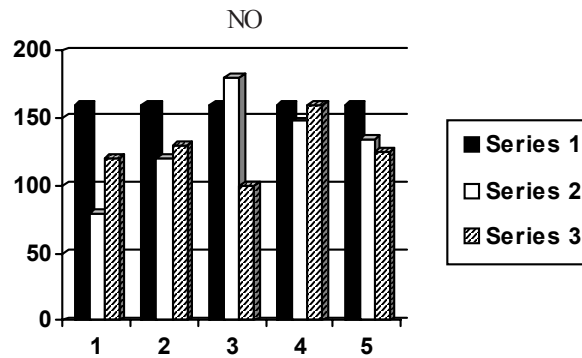
Активность каталазы определяли в плазме крови по методу Albi, в модификации Королюка М.А. и соавторов [1]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли в эритроцитарной массе крови по методу Fried, модифицированном Макаренко Е.В. [2]. Активность глутатион редуктазы (ГР) определяли в эритроцитах с помощью набора "Glutathion Reductase Assay Kit" (SIGMA) и выражали в наномолях NADPH окисленного до NADP в единице эритроцитов.

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

**Результаты и их обсуждение.** На рис. представлены изменения содержания свободного оксида азота, супероксидрадикалов и липопероксидов в крови крыс, подвергнутых действию ионизирующей радиации. Спустя 1 и 24 часа после облучения в крови животных резко возрастает содержание супероксидрадикалов и липопероксидов, что указывает на интенсификацию процессов свободно радикального окисления. Об интенсификации свободно радикального окисления свидетельствуют также данные о накоплении ионов  $Mn^{2+}$ , метгемоглобина и окисленного церулоплазмينا в крови крыс спустя 1 и 24 часа после  $\gamma$ -облучения (таблица 1). Как известно, сывороточный антиоксидантный фермент церулоплазмин характеризуется супероксиддисмутазным, пероксидазным, ферроксидазным и аминоксидазным действием. Он окисляет двухвалентное железо и включает его в апотрансферрин, что способствует удалению ионов свободного железа из плазмы крови и превенции интенсификации процессов свободно радикального окисления. Накопление окисленного церулоплазмينا в крови является признаком инактивации фермента, обуславливающей снижение уровня  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови облученных животных. Инактивация системы церулоплазмин –  $Fe^{3+}$ -трансферрин усиливает интенсивность свободнорадикального окисления, в частности, перекисного окисления липидов мембран в организме, что подтверждается интенсивным сигналом липидных пероксидт радикалов ( $LOO^\cdot$ ) в ЭПР спектре крови экспериментальных животных. После облучения наблюдается значительное уменьшение активности каталазы (на 71% через час и на 96% спустя 24 часа). Активность СОД увеличивается и к 24-м часам после облучения и составляет 166% от контрольных значений, активность ГР спустя час после облучения увеличивается на 28%, а затем резко уменьшается на 84% (таблица 2).







I - радиация; II - радиация+витамин С; III - витамин С+ радиация; IV - радиация+ПЛБ; V - ПЛБ+радиация;  
 S1 - контроль; S2 - спустя 1 час после облучения; S3 - спустя 24 часа после облучения

Рис. 1. Изменение содержания  $O_2$ , LOO и NO в крови крыс, после действия ионизирующей радиации

Таблица 1. Изменение интенсивности сигналов ЭПР в крови крыс, после действия ионизирующей радиации

| Группы                            |         | сп  | Fe-гp  | Mn <sup>2+</sup>                   | MetHb                              |
|-----------------------------------|---------|---|--|------------------------------------|------------------------------------|
| контроль (I группа)               |         | 21,0±1,5  | 28,0±1,4   | -                                  | -                                  |
| радиация (II группа)              | 1 час   | 30,1±2,0<br>p <sub>0-1</sub> <0,001   | 12,1±1,9<br>p <sub>0-1</sub> <0,001  | 10,1±1,0                           | 12,0±1,2                           |
|                                   | 24 часа | 30,0±1,8<br>p <sub>0-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-2</sub> >0,1                              | 12,2±1,7<br>p <sub>0-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-2</sub> >0,1                             | 13,0±1,0<br>p <sub>1-2</sub> >0,1  | 15,1±1,0<br>p <sub>1-2</sub> >0,1  |
| радиация+плаферон ЛБ (III группа) | 1 час   | 27,0±1,8<br>p <sub>0-3</sub> <0,001   | 13,3±1,1<br>p <sub>0-3</sub> <0,001  | 8,3±0,9<br>p <sub>1-3</sub> <0,01  | 12,0±0,8<br>p <sub>1-3</sub> >0,1  |
|                                   | 24 часа | 19,6±1,7<br>p <sub>0-4</sub> >0,1<br>p <sub>2-4</sub> <0,001<br>p <sub>3-4</sub> <0,001   | 16,1±1,2<br>p <sub>0-4</sub> <0,001<br>p <sub>2-4</sub> <0,01<br>p <sub>3-4</sub> <0,1   | 7,3±1,0<br>p <sub>2-4</sub> <0,01  | 7,0±1,0<br>p <sub>2-4</sub> <0,001 |
| плаферон ЛБ+радиация (IV группа)  | 1 час   | 24,1±1,8<br>p <sub>0-5</sub> >0,1<br>p <sub>1-5</sub> <0,001                              | 17,3±1,1<br>p <sub>0-5</sub> <0,001<br>p <sub>1-5</sub> <0,001                           | 5,0±1,3<br>p <sub>1-5</sub> <0,01  | 7,0±1,0<br>p <sub>1-5</sub> <0,01  |
|                                   | 24 часа | 20,0±1,0<br>p <sub>0-6</sub> >0,1<br>p <sub>2-6</sub> <0,001<br>p <sub>5-6</sub> >0,1     | 19,2±1,2<br>p <sub>0-6</sub> <0,001<br>p <sub>2-6</sub> <0,001<br>p <sub>5-6</sub> >0,1  | 4,0±1,0<br>p <sub>2-6</sub> <0,001 | 7,1±1,0<br>p <sub>2-6</sub> <0,001 |
| радиация+витамин С (V группа)     | 1 час   | 25,7±1,2<br>p <sub>0-7</sub> <0,01<br>p <sub>1-7</sub> <0,01                              | 13,0±1,1<br>p <sub>0-7</sub> <0,001<br>p <sub>1-7</sub> >0,1                             | 7,3±1,0<br>p <sub>1-7</sub> <0,05  | 13,7±1,1<br>p <sub>1-7</sub> >0,1  |
|                                   | 24 часа | 19,6±1,5<br>p <sub>0-8</sub> >0,1<br>p <sub>2-8</sub> <0,001<br>p <sub>7-8</sub> <0,01    | 13,1±1,2<br>p <sub>0-8</sub> <0,001<br>p <sub>2-8</sub> >0,1<br>p <sub>7-8</sub> >0,1    | 6,3±1,0<br>p <sub>2-8</sub> >0,1   | 8,0±1,1<br>p <sub>2-8</sub> <0,001 |
| витамин С+радиация (VI группа)    | 1 час   | 25,5±1,4<br>p <sub>0-9</sub> <0,01<br>p <sub>1-9</sub> <0,01                              | 14,5±1,2<br>p <sub>0-9</sub> <0,001<br>p <sub>1-9</sub> >0,1                             | 7,7±1,0<br>p <sub>1-9</sub> <0,05  | 10,2±0,9<br>p <sub>1-9</sub> >0,1  |
|                                   | 24 часа | 20,0±1,1<br>p <sub>0-10</sub> >0,1<br>p <sub>2-10</sub> <0,001<br>p <sub>9-10</sub> <0,01 | 14,5±1,4<br>p <sub>0-10</sub> <0,001<br>p <sub>2-10</sub> >0,1<br>p <sub>9-10</sub> >0,1 | 7,7±1,0<br>p <sub>2-10</sub> >0,1  | 10,0±0,8<br>p <sub>2-10</sub> >0,1 |

Таблица 2. Изменение активности каталазы, СОД и ГР в крови крыс, после действия ионизирующей радиации

| Группы                                |               | каталаза   | СОД  | ГР   |
|---------------------------------------|---------------|--|--|--|
| контроль (I группа) 0                 |               | 14±1,5   | 150±15,5   | 7,5±1,0  |
| радиация (II группа)                  | 1 час<br>1    | 4,04±1,1<br>p <sub>0-1</sub> <0,001  | 247,6±13,0<br>p <sub>0-1</sub> <0,001  | 9,6±1,2<br>p <sub>0-1</sub> >0,1   |
|                                       | 24 часа<br>2  | 0,5±0,4<br>p <sub>0-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-2</sub> <0,001                              | 249,2±17,0<br>p <sub>0-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-2</sub> >0,1                             | 12±1,5<br>p <sub>0-2</sub> <0,001<br>p <sub>1-2</sub> >0,1                               |
| радиация+<br>плаферон ЛБ (III группа) | 1 час<br>3    | 3,6±1,1<br>p <sub>0-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> >0,1                                | 193,2±13,0<br>p <sub>0-3</sub> <0,001<br>p <sub>1-3</sub> <0,001                           | 6,0±1,2<br>p <sub>0-3</sub> <0,1<br>p <sub>1-3</sub> <0,01                               |
|                                       | 24 часа<br>4  | 4,1±0,3<br>p <sub>0-4</sub> <0,001<br>p <sub>2-4</sub> <0,001<br>p <sub>3-4</sub> >0,1     | 162,0±12,0<br>p <sub>0-4</sub> >0,1<br>p <sub>2-4</sub> <0,001<br>p <sub>3-4</sub> <0,001  | 4,8±1,0<br>p <sub>0-4</sub> <0,01<br>p <sub>2-4</sub> <0,001<br>p <sub>3-4</sub> <0,1    |
| плаферон ЛБ+<br>радиация (IV группа)  | 1 час<br>5    | 7,8±0,7<br>p <sub>0-5</sub> <0,001<br>p <sub>1-5</sub> <0,001                              | 163,8±14,0<br>p <sub>0-5</sub> <0,1<br>p <sub>1-5</sub> <0,001                             | 6,0±1,0<br>p <sub>0-5</sub> >0,1<br>p <sub>1-5</sub> <0,001                              |
|                                       | 24 часа<br>6  | 7,0±1,0<br>p <sub>0-6</sub> <0,001<br>p <sub>2-6</sub> <0,001<br>p <sub>5-6</sub> >0,1     | 141±13,0<br>p <sub>0-6</sub> >0,1<br>p <sub>2-6</sub> <0,001<br>p <sub>5-6</sub> >0,1      | 5,4±0,9<br>p <sub>0-6</sub> >0,1<br>p <sub>2-6</sub> <0,001<br>p <sub>5-6</sub> >0,1     |
| радиация+<br>витамин С (V группа)     | 1 час<br>7    | 5,1±0,9<br>p <sub>0-7</sub> <0,001<br>p <sub>1-7</sub> >0,1                                | 205,8±10,9<br>p <sub>0-7</sub> <0,001<br>p <sub>1-7</sub> <0,01                            | 5,8±0,9<br>p <sub>0-7</sub> >0,1<br>p <sub>1-7</sub> <0,01                               |
|                                       | 24 часа<br>8  | 9,2±1,2<br>p <sub>0-8</sub> <0,001<br>p <sub>2-8</sub> <0,001<br>p <sub>7-8</sub> <0,01    | 210±14,0<br>p <sub>0-8</sub> <0,001<br>p <sub>2-8</sub> <0,01<br>p <sub>7-8</sub> >0,1     | 7,0±1,1<br>p <sub>0-8</sub> >0,1<br>p <sub>2-8</sub> <0,01<br>p <sub>7-8</sub> >0,1      |
| витамин С+<br>радиация (VI группа)    | 1 час<br>9    | 8,8±0,6<br>p <sub>0-9</sub> <0,001<br>p <sub>1-9</sub> <0,001                              | 190±14,3<br>p <sub>0-9</sub> <0,01<br>p <sub>1-9</sub> <0,001                              | 6,4±1,0<br>p <sub>0-9</sub> <0,1<br>p <sub>1-9</sub> >0,1                                |
|                                       | 24 часа<br>10 | 11,9±1,3<br>p <sub>0-10</sub> <0,001<br>p <sub>2-10</sub> <0,001<br>p <sub>9-10</sub> >0,1 | 187,5±7,8<br>p <sub>0-10</sub> <0,01<br>p <sub>2-10</sub> <0,001<br>p <sub>9-10</sub> >0,1 | 5,2±0,9<br>p <sub>0-10</sub> <0,01<br>p <sub>2-10</sub> <0,001<br>p <sub>9-10</sub> >0,1 |

При рассмотрении механизмов радиационного поражения необходимо учитывать роль высокореактивной сигнальной молекулы, оксида азота (NO). Оказалось, что в процессе радиационного поражения радиопротекторные и цитотоксические свойства NO зависят от интенсивности окислительного стресса в организме. Как следует из результатов наших исследований (рис. 1), спустя час после облучения интенсивность сигнала ЭПР свободного оксида азота резко уменьшается, вероятно, вследствие взаимодействия с супероксидрадикалами и трансформации в пероксинитрит. Дальнейшее (спустя 24 часа) увеличение содержания оксида азота в крови животных, возможно, обусловлено индуцированной окислительным стрессом усиленной экспрессией индуцибельной NO-синтазы.

Таким образом, можно заключить, что при  $\gamma$ -облучении в организме облученных животных наблюдается дисбаланс между про- и антиоксидантными системами крови и интенсификация окислительного стресса. ПЛБ способствует стабилизации активности каталазы, СОД и ГР, восстановлению активности церулоплазмينا и увеличению содержания Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови облученных животных. При этом предварительное применение ПЛБ оказалось более эффективным, что, очевидно, обусловлено более длительным сроком применения препарата. Витамин С, хотя и способствует частичному восстановлению активности каталазы, ГР и церулоплазмينا, не в состоянии нормализовать активность СОД и содержание Fe<sup>3+</sup>-трансферрина в крови. Уровень супероксидрадикалов и липопероксидов в кро-

ви животных также остается высоким. На основании результатов исследований следует заключить, что предварительное и пострадиационное применение антиоксидантов, в частности, плаферона ЛБ, при  $\gamma$ -облучении весьма эффективно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Определение активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – N1. – С. 16-192.
2. Макаренко Е.В. Определение активности супероксиддисмутазы // Лабораторное дело. – 1988. – N11. – С. 48-50.
3. Галаган М.Е., Киладзе А.Ф. Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
4. Alonso A., Laval J.D., Multon E. Nitric oxide voltammetric measurements in the rat brain after gamma irradiation // Radiat Res. – 2003 – N 160(6). – P. 631-6.
5. Beltran B., Orsi A., Clementi E., Moncada S. Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells // British J. of Pharmacol. – 2000. – v. 129. – P. 953-960.
6. Biaglow J.E., Ayene I.S., Koch C.J., Donahue J., Stamato T.D., Mieval J.J., Tuttle S.W. Radiation response of cells during altered protein thiol redox // Radiat Res. – 2003. – N 159(4). – P. 484-94.
7. Guo G., Yan-Sanders Y., Lyn-Cook B.D., Wang T., Tamae D., Ogi J., Khaletskiy A., Li Z., Weydert C., Longmate J.A., Huang T.T., Spitz D.R., Oberley L.W., Li J.J. Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses // Mol. Cell. Biol. – 2003. – N 23(7). – P. 2362-78.
8. Lee J.W., Yook H.S., Kim S.A., Lee K.H., Byun M.W. Effects of antioxidants and gamma irradiation on the shelf life of beef patties // J. Food. Prot. – 1999. – N 62(6). – P. 619-24.
9. Shishkina L.N., Poliakova N.V., Mazaletskaya L.I., Bepal'ko O.F., Kushnirva E.V. Radioprotective properties of phenoxane during low intensity low dose gamma irradiation // Radiat Biol Radioecol. – 1999. – N 39(2-3). – P. 322-8.
10. Sweet M.J., Hume D.A. Endotoxin signal transduction in macrophages // J. Leukocyte Biol. – 1996. – v. 60. – P. 8-26
11. Ustinova A.A., Riabinin V.E. Effect of chronic gamma-irradiation on lipid peroxidation in CBA mouse blood serum // Radiat. Biol. Radioecol. – 2003. – N 43(4). – P. 459-63.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF PLAFERON LB IN $\gamma$ -RADIOTHERAPY

Saralidze M., Papava M., Datunashvili I., Sanikidze T., Bakhtashvili V.

*Institute of Medical Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia*

Free radical oxidation plays important role in the radiation-induced cell and tissue damage. Numerous studies evidence a decrease in body antioxidant system activity and changes in nitric oxide levels during irradiation. It has been

demonstrated that in the process of radiation damage NO may play either radioprotective or radiotoxic role depending on body redox status. Hence, the search for effective radioprotectors is an urgent issue of the contemporary radiology. We applied vitamin C and plaferon LB as radioprotectors. Plaferon LB has antioxidant, antihypoxic, immunomodulating and antiapoptotic effects. Our study aimed to evaluate effectiveness of correcting action of plaferon LB on oxidative – reducing balance of the body subjected to ionizing radiation. There have been studied changes in catalase, SOD, GR and ceruloplasmine activities as well as blood NO levels, superoxide and lipoperoxide radical levels in rats being subjected to  $\gamma$ -radiation and treated by above-mentioned preparations. As a result of our study we can conclude that preliminary and postirradiation application of antioxidants at irradiation has a protective effect.

**Key words:** plaferon LB, radiotherapy, nitric oxide, radioprotective effect.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ $\gamma$ -РАДИОТЕРАПИИ

Саралидзе М.А., Папава М.Б., Датунашвили И.Т., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И.

*Институт медицинской биотехнологии АН Грузии*

В процессе радиация-индуцированного поражения клеток и тканей значимое место занимают процессы свободнорадикального окисления. Многочисленные исследования свидетельствуют об уменьшении активности антиоксидантной системы организма и изменении содержания оксида азота в процессе радиационного облучения. Показано, что NO выполняет радиопротекторную и радиотоксическую функции регулируемые редокс-статусом организма. Поэтому, поиск эффективных радиопротекторов является актуальным вопросом современной радиологии. В качестве радиопротекторов мы использовали витамин С и плаферон ЛБ, который обладает антиоксидантным, антигипоксическим, иммуномодулирующим и антиапоптотическим характером действия.

Целью исследования явилось установление эффективности корригирующего действия плаферона ЛБ на окислительно-восстановительный баланс организма в условиях воздействия ионизирующей радиации.

Результаты наших исследований позволяют заключить, что предварительное и пострадиационное применение антиоксидантов при  $\gamma$ -облучении является весьма эффективным.

*Рецензент.: д.м.н., проф. Б.М. Корсантия*

## ДИНАМИКА ЭЛИМИНАЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА ИЗ СМЫТОГО С ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ СУПЕРНАТАНТА И ПЛАЗМЫ КРОВИ

Шанидзе Л.А.

Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси

Фармакодинамика галоперидола достаточно хорошо изучена, однако его фармакокинетика остается неясной [6]. Установлено, что устойчивая концентрация этого препарата обнаруживается в крови только на 5-6 дни с начала перорального приема [7] и на 2-3 дни после внутримышечной инъекции [8], что определенно соответствует полужизни (полураспаду) препарата [5]. Известно также, что максимум его концентрации обнаруживается через 30-60 минут [9].

Галоперидол в процессе метаболизма не образует фармакологически активных дериватов, метаболизирует сравнительно просто и образует две окисленные формы, которые также, как и неизменная форма галоперидола, активно связывается с белками крови [2,4].

Однако, по сей день окончательно не выяснены процессы связывания галоперидола и его метаболитов с белковыми компонентами крови. Неизвестна роль адсорбированных на поверхность эритроцитов белковых фракций (альбуминовой и глобулиновой компоненты) в связывании, переносе и передаче транспортируемого ими лекарственного начала.

Целью исследования явился детальный фармакокинетический анализ ролевого участия альбуминовой и глобулиновой фракций супернатанта и плазмы крови в про-

цессах связывания, переноса и элиминации неизменной и окисленной форм галоперидола в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 12 половозрелых собаках приблизительно одного веса (12,5±2,5 кг).

После одноразовой внутримышечной инъекции 0,5% 1,0 ml галоперидола проводился качественный и количественный анализ элиминации галоперидола из супернатанта и плазмы крови. Для этого, спустя 20, 30, 60, 180, 240, 360, 420 и 480 минут после инъекции препарата определялись в альбуминовой и глобулиновой фракциях супернатанта и плазмы крови уровни неизменной и окисленной форм препарата. Полученные данные сравнивались с суммарной концентрацией галоперидола в плазме. Таким образом была создана возможность проследить за концентрацией галоперидола в период α - и β- фаз его элиминации.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Millipor Waters PPU-26) [1] определяли уровень неизменных и окисленных форм галоперидола в альбуминовой и глобулиновой фракциях смыва с поверхности эритроцитов супернатанта и плазмы крови [3,10]. Полученные данные обрабатывались статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

Таблица. Элиминация неизменной и окисленной форм галоперидола из супернатанта и плазмы крови собак (mKg/ml) (одноразовое в/м введение 0,5% 1,0 ml галоперидола)

| Субстрат               | форма            | Стат. показатель | Время анализа (часы) |      |      |      |       |
|------------------------|------------------|------------------|----------------------|------|------|------|-------|
|                        |                  |                  | 5                    | 10   | 15   | 20   | 25    |
| Альбумины плазмы       | Неизменная форма | M                | 15,4                 | 10,0 | 8,0  | 6,9  | 4,3   |
|                        |                  | ±σ               | 2,2                  | 1,2  | 1,0  | 0,8  | 0,9   |
|                        | Окисленная форма | M                | 4,1                  | 3,9  | 2,4  | 1,9  | 0,9   |
|                        |                  | ±σ               | 0,9                  | 0,7  | 0,7  | 0,3  | 0,1   |
| Альбумины супернатанта | Неизменная форма | M                | 5,9                  | 3,2  | 2,6  | 2,4  | 1,6   |
|                        |                  | ±σ               | 0,9                  | 0,8  | 0,5  | 0,1  | 0,1   |
|                        | Окисленная форма | M                | 4,8                  | 4,6  | 3,6  | 3,4  | 3,3   |
|                        |                  | ±σ               | 0,8                  | 0,5  | 0,5  | 0,4  | 0,4   |
| Глобулины плазмы       | Неизменная форма | M                | 4,6                  | 3,7  | 3,1  | 2,4  | 1,2   |
|                        |                  | ±σ               | 0,8                  | 0,7  | 0,5  | 0,4  | 0,1   |
|                        | Окисленная форма | M                | 2,1                  | 1,9  | 1,2  | 1,0  | 0,5   |
|                        |                  | ±σ               | 0,4                  | 0,3  | 0,3  | 0,1  | 0,04  |
| Глобулины супернатанта | Неизменная форма | M                | 2,3                  | 2,1  | 1,8  | 1,3  | 0,9   |
|                        |                  | ±σ               | 0,6                  | 0,8  | 0,3  | 0,2  | 0,03  |
|                        | Окисленная форма | M                | 1,4                  | 1,2  | 1,0  | 0,9  | 0,01  |
|                        |                  | ±σ               | 0,1                  | 0,1  | 0,04 | 0,01 | 0,001 |

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из таблицы, спустя 5 часов после инъекции галоперидола уровень неизменной формы препарата в альбуминовой фракции плазмы крови собак составил  $15,4 \pm 2,2 \text{ mKg/ml}$ . Через 10 часов его концентрация снизилась до  $10,0 \pm 1,2 \text{ mKg/ml}$ . Снижение достоверно ( $p < 0,001$ ). Через 15 часов уровень неизменной формы галоперидола в альбуминовой фракции плазмы снизился до  $8,0 \pm 1,0 \text{ mKg/ml}$ . Через 20 часов этот показатель понизился еще больше и составил  $6,9 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$ . Вариационно-статистическая обработка результатов подтверждает высокую достоверность различия ( $p < 0,001$ ). Еще большее снижение содержания неизменной формы галоперидола в альбуминовой фракции наступило спустя 25 часов после инъекции ( $4,3 \pm 0,9 \text{ mKg/ml}$ ). Таким образом, элиминация препарата протекала неравномерно. Скорость элиминации наиболее большой была в первые часы эксперимента. Самыми информативными оказались первые 10 часов наблюдений.

Уровень окисленной формы галоперидола (таблица) в альбуминовой фракции сыворотки крови собак через 5 часов после начала наблюдений не превышал  $4,1 \pm 0,9 \text{ mKg/ml}$ . Таким образом, в этот отрезок времени его стало почти в четыре раза меньше неизменной формы. Далее этот процесс достоверно продолжался. Через 10 часов уровень препарата не превышал  $3,9 \pm 0,7 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,001$ ), через 15 часов снизился еще больше ( $2,4 \pm 0,7 \text{ mKg/ml}$ ,  $p < 0,001$ ), а спустя 20 часов понизился до  $1,4 \pm 0,3 \text{ mKg/ml}$ . Интенсивность снижения оказалась замедленной. Через 25 часов уровень его окисленной формы в альбуминовой фракции сыворотки еще больше понизился ( $0,9 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$ ).

Таким образом, в течение 25 часов после инъекции галоперидола уровень окисленной формы в альбуминовой фракции плазмы понизился неравномерно. В первые часы интенсивность элиминации была незначительной. Сравнение с данными неизменной формы подтвердило определенное различие в характере интенсивности элиминации.

Уровень неизменной формы галоперидола в альбуминовой фракции смывого с поверхности эритроцитов супернатанта спустя 5 часов после инъекции галоперидола не превышал  $5,9 \pm 0,9 \text{ mKg/ml}$ . Через 10 часов его уровень понизился до  $3,2 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,001$ ). Спустя 15 часов этот показатель понизился до  $2,6 \pm 0,5 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,001$ ). Кроме того следует отметить, что интенсивность элиминации неизменной формы галоперидола из супернатанта незначительна по сравнению с элиминацией из плазмы. Спустя 20 часов уровень неизменной формы был равен  $2,4 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$ , а спустя 25 часов достоверно понизился до  $1,6 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$ .

Элиминация окисленной формы из альбуминовой фракции супернатанта была менее интенсивна по сравнению с неокисленной формой.

Спустя 5 часов этот показатель был равен  $4,8 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$ . Таким образом, уровень окисленной формы галоперидола в альбуминовой фракции плазмы и супернатанта оказался практически одинаковым. Спустя 10 часов уровень галоперидола понизился до  $4,6 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$ . Вариационно-статистическая обработка не подтвердила достоверности различия ( $p > 0,5$ ). Спустя 15 часов этот показатель понизился до  $3,5 \pm 0,5 \text{ mKg/ml}$  (снижение достоверно  $p < 0,001$ ), спустя 20 часов был равен  $3,4 \pm 0,4 \text{ mKg/ml}$ , а через 25 часов  $3,3 \pm 0,4 \text{ mKg/ml}$ . Таким образом, спустя 15, 20 и 25 часов после инъекции галоперидола уровень его окисленной формы в альбуминовой фракции супернатанта не менялся ( $p > 0,5$ ) и был стабильно одинаковым.

В глобулиновой фракции плазмы уровень неизменной формы галоперидола через 5 часов после инъекции препарата составил  $6 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$ . Спустя 10 часов этот показатель понизился до  $3,7 \pm 0,7 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,001$ ). Спустя 15 часов соответственно -  $3,1 \pm 0,5 \text{ mKg/ml}$ , через 20 часов понизился до  $2,4 \pm 0,4 \text{ mKg/ml}$ , а спустя 25 часов до  $1,2 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$ . Во всех случаях вариационно-статистическая обработка материала подтвердила достоверность различия ( $p < 0,001$ ). Интенсивность понижения резко возросла с увеличением времени анализа.

Как видно из таблицы, уровень окисленной формы галоперидола в глобулиновой фракции плазмы через 5 часов после начала эксперимента был равен  $2,1 \pm 0,4 \text{ mKg/ml}$ . Спустя 10 часов понизился до  $1,9 \pm 0,3 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,01$ ), а спустя 15 часов - до  $1,2 \pm 0,3 \text{ mKg/ml}$ . Достоверность различия высокая ( $p < 0,001$ ). Спустя 20 часов составил  $1,0 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$ , а 25 часов -  $0,5 \text{ mKg/ml}$ . Вариационно-статистическая обработка приведенных данных подтвердила достоверность различия ( $p < 0,01$ ).

Далее приводим данные анализа неизменной и окисленной форм галоперидола в глобулиновой фракции супернатанта. Согласно таблице, через 5 часов после инъекции препарата уровень неизменной формы галоперидола в глобулиновой фракции супернатанта был равен  $2,1 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$ . Спустя 10 часов этот показатель понизился до  $2,3 \pm 0,8 \text{ mKg/ml}$ .

Вариационно-статистический анализ не подтвердил достоверности снижения ( $p > 0,5$ ). Таким образом, в течение первых 10 часов уровень неизменной формы в глобулиновой фракции супернатанта оставался одинаковым. Спустя 15 часов этот показатель понизился до  $1,8 \pm 0,3 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,01$ ), через 20 часов -  $1,3 \pm 0,2 \text{ mKg/ml}$ , а спустя 25 часов -  $0,9 \pm 0,3 \text{ mKg/ml}$ . Таким образом, на-

чина с 15 часов, уровень неизменной формы галоперидола в глобулиновой фракции супернатанта достоверно снижался ( $p < 0,01$ ). Интенсивность элиминации неодинакова.

Уровень окисленной формы галоперидола в глобулиновой фракции супернатанта спустя 5 часов после начала эксперимента составил  $1,4 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$ ; спустя 10 часов показатель понизился до  $1,2 \pm 0,1 \text{ mKg/ml}$  ( $p < 0,001$ ). Через 15 часов уменьшился еще больше ( $1,0 \pm 0,04 \text{ mKg/ml}$ ,  $p < 0,01$ ), а спустя 20 и 25 часов соответствовал  $0,9 \pm 0,01 \text{ mKg/ml}$  и  $0,8 \pm 0,01 \text{ mKg/ml}$ . Во всех случаях различие вариационно-статистически достоверно ( $p < 0,001$ ), однако интенсивность элиминации невысокая.

Проведенные нами исследования показали, что уровень неизменной и окисленной форм галоперидола в альбуминовой и глобулиновой фракциях смывого с поверхности эритроцитов супернатанта и плазмы крови в момент стабильной концентрации препарата достоверно различается. Динамика элиминации неизменной и окисленной форм препарата из супернатанта и плазмы крови также неодинакова. Неизменная и окисленная формы галоперидола по разному удерживаются альбуминами и глобулинами сыворотки и супернатанта.

В настоящее время все нагляднее вырисовывается значимость фармакокинетических исследований в деле профилактики и лечения психических заболеваний. По нашему мнению, определение ролевого участия альбуминовой и глобулиновой фракций плазмы и супернатанта в фармакокинетике галоперидола позволит определить индивидуальную дозу и оптимальный режим введения препарата, т.к. обеспечит правильность лечения с учетом индивидуальных особенностей организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зурабашвили З.А., Месхи Р.И. Определение галоперидола в крови больных шизофренией. – Науч. конф. невропатологов и психиатров. – Тб.: 1999. – С. 49-51.
2. Delisi L., Sakuma M. Schizophrenia as a chronic active brain process // *Psychiatry. Res. Neuroimaging.* - 1997. - N77. - P. 124-140.
3. Ficher L. An Introduction in Gel Chromatography. - New-York: Eliver. - 2003. - P. 146-149.
4. Forrest Y., Carr C. Butyrophenones and structurally Related Drugs // Baven Press. – 1999. - v.17. - P. 436-448.
5. Laurella M., Darghom A. Dopamine in the history og the shizoprenic brain // *Dialogues in clinical neuroscience.* – 2000. – N 2(39). – P. 172-178.
6. Platt Y., Campbell M. Congitive effect of haloperidol intearment-resistant // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – N 4(6). – P. 984-954.
7. Rufflon R. Pharmacologic and therapeutic applications of haloperidol // *Annu. Rer Pharmac.* – 2001. – N 5(8). – P. 1214-1218.
8. Spensor E., Kafantari M. Haloperidol in shizophrenic // *Annual*

Meeting og the American Academi of Child and Adolescent. – New-York: 1999. – P. 64-65.

9. Usdin E. Metabolic Pathway of Antipsychotic Drugs // *Psychopharmacology, generation of Progress* edited by Acta Paediatric. – 1999. - N32 - P. 184-187.

10. Potkins S.W. Pharmacokinetic of haloperidol // *Sandoz Journal of Medical Sciences.* – 2000. – N 1(4). – P. 140-146.

## SUMMARY

### ELIMINATION OF HALOPERIDOL FROM ERYTHROCYTES SURFACES SUPERNATANT AND BLOOD PLASMA

Shanidze L.

*Research Institute of Psychiatry, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was to investigate the adsorption rate of haloperidol on erythrocytes surfaces. The pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of haloperidol were monitored in the experiment. The neuroleptic was administered to 12 adult dogs and the blood samples were collected for further analysis following 20, 30, 60, 180, 240, 360, 420 and 480 minutes after the injection. The groups of samples (blood plasma and supernatant) were monitored during this period. The differences between haloperidol concentration in the supernatant and blood plasma were compared.

Our data have shown that dynamics of the elimination of intact and acidified forms of haloperidol from the supernatant and the blood serum are not the same. Intact and acidified forms are differently regulated by plasma. albumines and globulines. The process of redistribution of haloperidol between the both substrates takes place, while the supernatant has a donor function for the free form of haloperidol and represents the acceptor of the haloperidol's metabolites. This provides the possibility to develop multidiscipline approach to the optimization to the prescription of haloperidol.

**Key words:** haloperidol, supernatant, plasma.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА ЭЛИМИНАЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА ИЗ СМЫТОГО С ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ СУПЕРНАТАНТА И ПЛАЗМЫ КРОВИ

Шанидзе Л.А.

*НИИ психирии им. М. М. Асатиани, Тбилиси*

С целью определения ролевого участия альбуминовой и глобулиновой фракций смывого с поверхности эритроцитов супернатанта и плазмы крови в  $\alpha$ - и  $\beta$ - фазах элиминации галоперидола, проведен анализ фармако-

кинетики препарата на 20, 30, 60, 180, 240, 360, 420 и 480 минутах эксперимента. Исследования проведены на 12 половозрелых собаках, которым в/м вводили 1,0 мл 0,5% галоперидола. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли уровень неизменной и окисленной форм препарата в альбуминовой и глобулиновой фракциях супернатанта и плазмы крови.

Согласно проведенным исследованиям динамика элиминации неизменной и окисленных форм галоперидола из супернатанта и плазмы крови неодинакова. Неизменная и окисленная формы по разному удерживаются альбуминами и глобулинами плазмы. Происходит как бы перераспределение галоперидола между

обоими субстратами, причем супернатант несет донорскую функцию в отношении свободной формы галоперидола и является акцептором его метаболитов.

Результаты проведенных нами исследований позволяют выработать мультидисциплинарный подход оптимизации назначения галоперидола. В клинической практике метод фармакологического анализа дает возможность контролировать дозирование препарата и индивидуализировать суточные назначения галоперидола, что сочетается с контролем лечения и рациональным использованием психотропного препарата.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.А. Зурабашвили*

*Научная публикация*

## **ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО И ОБЩЕГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ СРЕДИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВ**

**Кобахидзе М.В., Джаши Л.М., Челидзе Л.Н., Гогебашвили Н.В.**  
*(Н.В. Гогебашвили – действ. член АБН Грузии, профессор)*

*Университет “Горгасали”; Тбилисский государственный медицинский университет;  
Тбилисская государственная медицинская академия*

Патология тканей пародонта является одной из актуальных проблем стоматологии. Согласно современным данным, особую роль в патогенезе этих заболеваний, в частности – пародонтита, играет иммунитет и реактивность организма [2,3,5,7]. Установлено также, что при пародонтите развивается аутоиммунный процесс, который проявляется в изменениях как клеточного, так и гуморального иммунитета [1,5,9].

Неблагоприятное воздействие многочисленных эндо- и экзогенных факторов, в том числе – экологических и промышленных может стать причиной нарушений функционирования иммунной системы [6]. С этой точки зрения весьма актуальным представляется изучение роли экологически отягощенной производственной среды в нарушении иммунного статуса и определении механизмов, обуславливающих нарушение функции ткани пародонта в условиях долгого контакта с этой средой.

Целью данного исследования явилось установить роль вредных профессиональных факторов металлургического и химического производств в развитии стоматологических заболеваний и иммунопатогенезе пародонтита.

**Материал и методы** Нами проводились исследования по изучению местного и общего иммунного гомеостаза при пародонтите среди рабочих и служащих, занятых в металлургическом (плавильные цеха Зестафонского завода ферросплавов – ЗФ) и химическом (электролизные цеха марганца – ЗФ и двуокиси марганца – Руставского химического комбината “Азот”) производствах. Этот контингент в процессе работы подвергался воздействию вредных факторов, среди которых ведущими являются высокая температура (37° - на передней площади плавильной печи) – в плавильных цехах и пыль двуокиси марганца – в электролизных цехах. Опыление двуокисью марганца, однако в меньшей степени, отмечалось и в плавильных цехах.

Исследовано 142 рабочих, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили сотрудники плавильных цехов ЗФ (71). В зависимости от состояния пародонта I группа была разделена на 3 подгруппы: контрольная группа – с интактным парадонтом (n=20); больные пародонтитом легкой формы (n=22) и больные пародонтитом средней степени тяжести (n=29).

Вторая группа составлена по тому же принципу, с той разницей, что в нее вошли рабочие электролизных цехов.

Иммунологическими исследованиями определяли: уровень лизоцима и амилазы в слюне стандартными методами нефелометрии и Вольгемута; содержание иммуноглобулинов классов А, SA, М, G в смешанной слюне и сыворотке крови – методом радиальной иммунодиффузии Манчини; аутоантитела, в сыворотке крови, против антигена десны – реакцией Hoigne [Цит. по 3], аутоантитела к коллагену I типа - прямым методом Coons с использованием иммуносорбента, одсорбированного на активизированных бромцианом зернах СФ4В - коллаген I типа [1]. Антиген десны изготавливали из патологически измененной ткани десны, взятой во время

хирургической операции. Материал брали у рабочих, занятых в зоне самого высокого уровня опыления двуокисью марганца. Данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента. Достоверными считали данные при которых  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В электролизных цехах ЗФ и “Азота” - в зоне высокого уровня опыления двуокисью марганца – были выявлены особенно высокие показатели распространения пародонтита: на ЗФ –  $76,32 \pm 5,22\%$ , на “Азот” -  $66,34 \pm 3,82\%$  (в плавильных цехах  $25,61 \pm 12\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Полученные в результате исследования данные показали, что в основных подгруппах при пародонтите, по сравнению с контрольной подгруппой, уровень лизоцима и амилазы в слюне значительно понижается,  $p < 0,05$  (таблица 1). Действующая высокая температура является причиной сухости полости рта и более пониженного уровня этих ферментов в плавильных цехах по сравнению с электролизными. Пониженный уровень лизоцима и амилазы свидетельствует об ослаблении защитных свойств полости рта и местного иммунитета.

Таблица 1. Уровень лизоцима и амилазы в смешанной слюне (мкг/мл) рабочих, занятых на металлургическом и химическом производствах

| Группы                          | Подгруппы                    | Лизоцим                  | Амилаза                  |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                 |                              | М±m                      | М±m                      |
| I - плавильные цеха             | контрольная подгруппа (n=20) | 151,31±6,57              | 131,1±5,4                |
|                                 | больные пародонтитом (n=51)  | 102,21±4,04 <sup>1</sup> | 103,9±2,64 <sup>1</sup>  |
| II - электролизное производство | контрольная подгруппа (n=20) | 162,22±9,40              | 136,11±3,09              |
|                                 | больные пародонтитом (n=51)  | 118,15±5,13 <sup>1</sup> | 116,27±2,18 <sup>1</sup> |

примечание – статистически достоверно: <sup>1</sup> – с контрольной группой

Исследование системы иммуноглобулинов показало, что в основных подгруппах их общее количество в слюне понижено (таблица 2). В электролизном производстве у больных пародонтитом легкой формы показатели IgA, SIgA, IgM, понижены, а IgG – повышен ( $p < 0,05$ ). При пародонтите средней степени тяжести значительно повышены показатели IgA и SIgA ( $p < 0,05$ ). По сравнению с легкой формой статистически недостоверно повышен IgM ( $p > 0,05$ ).

С такой же закономерностью, но с меньшей отчетливостью выражены изменения классов иммуноглобулинов в подгруппах плавильных цехов (таблица 2).

Следует подчеркнуть, что высокий показатель IgA отмечался у лиц, имеющих нормальную саливацию, а при гипосаливации уровень IgA был понижен. Особой лабильностью характеризуется IgA, что необходимо учитывать при оценке местного иммунитета, так как IgA составляет особую часть массы иммуноглобулинов слюны, участвует в регуляции нормаль-

ной микрофлоры и является значимым компонентом защитной функции слизистой оболочки полости рта. Понижение IgA в слюне может быть использовано для оценки тяжести заболевания [4,5]. При пародонтите легкой формы, уменьшение количества IgA (особенно SIgA) и IgM в слюне указывает на понижение барьерной функции слизистой оболочки [4]. При средне-тяжелом пародонтите значительно увеличено количество SIgA, что можно рассматривать, как результат действия добавочного антигенного раздражителя, обусловленного потенциальной способностью организма [4].

Совершенно иные данные выявлены при исследовании сыворотки крови: общее количество иммуноглобулинов увеличено у рабочих как электролизных, так и плавильных цехов. При легкой форме пародонтита, недостоверно увеличены показатели IgA и IgG ( $p > 0,05$ ), а показатель IgM – понижен ( $p < 0,05$ ). При среднетяжелой форме пародонтита значительно увеличено общее



количество иммуноглобулинов. Повышен IgA как по сравнению с легкой формой, так и с контролем ( $p < 0,05$ ). Незначительно меняется по сравнению с легкой формой IgG ( $p > 0,05$ ). Увеличение IgM по сравнению с легкой формой достоверно ( $p < 0,05$ ), однако уровня конт-

рольной подгруппы не достигает. Эти изменения имеют место как в плавильных, так и электролизных цехах. Увеличение общего количества иммуноглобулинов в сыворотке крови указывает на напряженность гуморальной иммунной системы (таблица 2).

Таблица 2. Содержание иммуноглобулинов в смешанной слюне и сыворотке крови (мкг/мл) рабочих, занятых на металлургическом и химическом производствах

| Группы                          | Показатели иммуноглобулинов<br>Подгруппы | Слюна      |            |              |           | Сыворотка крови |            |            |
|---------------------------------|--|------------|------------|--------------|-----------|-----------------|------------|------------|
|                                 |  | A          | SA         | M            | G         | A               | M          | G          |
|                                 |  | M±m        | M±m        | M±m          | M±m       | M±m             | M±m        | M±m        |
| I - плавильные цеха             | контрольная подгруппа (n=20)             | 174,6±2,14 | 170,9±1,07 | 560,2±5,16   | 36,5±1,12 | 345,14±6,12     | 378,5±3,12 | 146,1±2,01 |
|                                 | пародонтит легкой формы (n=22)           | 126,6±1,01 | 120,0±2,01 | 176,7±0,27   | 41,2±2,10 | 594,23±5,11     | 192,5±5,78 | 156,7±0,12 |
|                                 | пародонтит средней тяжести (n=29)        | 191,6±2,4  | 302,1±2,16 | 186,3±2,01   | 22,5±1,14 | 808,3±5,01      | 308,1±3,10 | 160,1±1,21 |
| II - электролизное производство | контрольная подгруппа (n=20)             | 191,6±5,24 | 185,0±4,13 | 557,32±29,31 | 38,7±0,79 | 340,5±6,78      | 371,51±2,8 | 140,1±1,62 |
|                                 | Пародонтит легкой формы (n=22)           | 126,9±4,69 | 120,0±4,52 | 460,1±12,52  | 49,7±2,23 | 604,2±7,73      | 169,4±7,68 | 164,1±1,03 |
|                                 | пародонтит средней тяжести (n=29)        | 280,7±0,90 | 266,7±1,18 | 174,1±1,51   | 21,2±1,04 | 820,3±5,12      | 311,1±2,07 | 168,8±1,58 |

Результаты определения аутоантител к антигену десны показали, что в основных подгруппах, по сравнению с контрольными, у большинства рабочих были обнаружены аутоантитела. Однако, частота выявления аутоан-

тител выше при пародонтите средней тяжести, чем при легкой форме. Довольно высок этот показатель у больных пародонтитом, работающих в электролизном производстве (таблица 3).

Таблица 3. Аутоантитела в сыворотке крови к антигену десны и коллагену I типа рабочих, занятых на металлургическом и химическом производствах

| Группы                          | Аутоантитела<br>Подгруппы         | Частота выявления аутоантител (%) |                    | Титры аутоантител к коллагену I типа<br>M±m |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---|
|                                 |                                   | к антигену десны                  | к коллагену I типа |   |
|                                 |                                   |                                   |                    |   |
| I - плавильные цеха             | контрольная подгруппа (n=20)      | 5% (n=12)                         | 20% (n=4)          | 2,1±0,15                                    |
|                                 | пародонтит легкой формы (n=22)    | 63,63% (n=14)                     | 68,18% (n=150)     | 31,01±0,16 <sup>1</sup>                     |
|                                 | пародонтит средней тяжести (n=29) | 68,96% (n=20)                     | 75,86% (n=22)      | 56,81±4,01 <sup>1,2</sup>                   |
| II - электролизное производство | контрольная подгруппа (n=20)      | 10% (n=20)                        | 25% (n=5)          | 5,11±0,11                                   |
|                                 | пародонтит легкой формы (n=22)    | 68,18% (n=15)                     | 77,27% (n=17)      | 37,88±1,45 <sup>1,3</sup>                   |
|                                 | пародонтит средней тяжести (n=29) | 75,86% (n=22)                     | 79,31% (n=23)      | 70,17±0,13 <sup>1,2,4</sup>                 |

примечание – статистически достоверно: <sup>1</sup> - с контролем; <sup>2</sup> – с пародонтитом легкой формы; <sup>3</sup> – с пародонтитом легкой формы в плавильных цехах; <sup>4</sup> – с пародонтитом средней тяжести в плавильных цехах

Более высока частота выявления аутоантител к коллагену I типа: в плавильных цехах – при легкой форме пародонтита - 68,18%, а при среднетяжелой форме – 75,86% (в контрольной группе - 20%). В основных подгруппах электролизного производства этот показатель повышается и

равен: 77,27% - при легкой форме и 79,31% - при средней форме (в контрольной подгруппе – 25%) (таблица 3).

Вместе с прогрессированием процесса пародонтита увеличиваются титры аутоантител к коллагену I типа: в

плавильных цехах –  $31,01 \pm 0,16$  – при легкой форме,  $56,81 \pm 4,01$  – при средней форме (в контрольной группе  $2,1 \pm 0,15$ )  $p < 0,05$ . В электролизном производстве соответственно –  $37,88 \pm 1,45$  и  $70,17 \pm 1,13$  (в контрольной группе  $5,11 \pm 0,11$ )  $p < 0,05$ . Очевидно, что титр аутоантител заметно повышается у больных пародонтитом, рабочих электролизного производства по сравнению с основными подгруппами плавильных цехов  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что при реакции Hoigne аутоантитела были обнаружены и у рабочих с интактным пародонтом, что, вероятно, является показателем сенсibilизации к ткани десны и предусловием развития процесса аутоиммунизации.

Изменения гуморального механизма аутоиммунного процесса более резко выявлены по отношению к коллагену I типа. Согласно литературным данным, одним из основных механизмов развития пародонтита является нарушение метаболизма соединительной ткани пародонта и ее основного белка-коллагена. Этот процесс сопровождается изменениями барьерной функции и общей реактивности организма. Активно проявляется патогенетическая роль коллагена во время аутоиммунного процесса, когда коллаген вызывает индуцирование клеточных и гуморальных реакций иммунитета. Результаты исследования методом Coons-а показали, что в обследованном нами контингенте аутоиммунизация развивается к коллагену I типа [1].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что у рабочих металлургического и химического производств, при пародонтите меняется местная резистентность полости рта и гуморальный иммунитет; в слюне понижается уровень лизоцима и амилазы; в слюне и сыворотке крови выявляется дисбаланс системы иммуноглобулинов. Нами впервые установлено, что в исследованном контингенте развивается аутоиммунный процесс, что подтверждается обнаружением в сыворотке крови аутоантител к антигенам десны и коллагену I типа. Особо следует подчеркнуть, что выявленные изменения местного и общего гомеостаза и интенсивность аутоиммунного процесса находятся в прямой корреляционной связи с тяжестью повреждения ткани пародонта и степенью загрязнения производственной зоны пылью двуокиси марганца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ჯაშო. ლ. კოლაგენის I ტიპისადმი აუტომუნური პროცესის ჰუმორული მექანიზმი პაროდონტიტის დროს // საქ. აკად. მეცნე. სერ. ბიოლ. - 2000. - ტ. 26. - N4-6. - გვ. 545-549.
2. Трудянов А.И., Дмитриева Л.А., Максимовский Ю. М. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направления научных разработок // Стоматология. - 1999. - N1. - С. 31-33.
3. Кабаков Б.Д., Бельчиков Э.В. Вопросы иммунологии па-

родонта. - Л.: 1972.

4. Левин М. Я., Орехова Л.Ю., Антонова И.Н. и др. Иммунологические показатели слюны и крови при воспалительных заболеваниях тканей пародонта // Пародонтология. - 1999. - N2. - С. 10-13.
5. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта : Автореф. дисс... докт. мед. наук. - Л.: 1997. - 44 с.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.В. Экологическая иммунология. - М.: ВНИРО. - 1995. - 218 с.
7. Цепов Л.В., Орехова Л.Ю. Имунная терапия воспалительных заболеваний пародонта: иллюзии или реальность? // Пародонтология. - 1999. - N 2(12). - С. 3.
8. Cantor S.O., Steyngart B., Cerreta J.M., Turino G.M. The effect of lysozyme on elastase – mediated injury // Exp. Biol. Med. (Maywood). - 2002. - v. 227 - N2 – P. 108-113.
9. Page R.C., Schroeder H.E. Current status of host response in chronic marginal periodontitis // J. of Parodont. - 1981. - v. 52. - P. 477-487.
10. Sugalara T., Yamada Y., Yamo S., Sasaki T. Hent denaturatron enhanced immunoglobulin production stimulating activity of lysozyme from hen egg white // Biochim. Biophys. Acta. - 2002. - v. 1572. - N1. - P. 19-24.

## SUMMARY

### CHANGES OF LOCAL RESISTANCE OF ORAL CAVITY AND HUMORAL IMMUNITY AMONG WORKERS OF METALLURGICAL AND CHEMICAL PRODUCTION DURING PARODONTITIS

**Kobakhidze M., Jashi L., Chelidze L., Gogebashvili N.**

*University "Gorgasali", Tbilisi, Georgia; Tbilisi State University. Tbilisi State Medical Academy*

On the basis of the data of immunological investigations of 142 workers of metallurgical (melting shops of Zestaphoni's Ferroalloy Plant) and chemical (electrolytic shops of manganese and dioxide manganese of Ferroalloy Plant and "Azoti") production it was found that during parodontitis among studied contingent local resistance of mouth cavity and humoral immunity are changed, the compound of lysozyme and amylase in saliva is lowered, in the layers of saliva and blood is revealed the misbalance of immunoglobulin's system. First of all was established, that during parodontitis among the studied workers autoimmune processes are developed directed against the I-st type collagen and the tissue of gum. Changes of local and common homeostasis as well as the changes of intensity of autoimmune process are in direct correlation with the severity of parodontitis and the pollution of production environment with the spray of manganese dioxide.

**Key words:** production environment, manganese, parodontitis, immune system, I-st type of collagen, antigen of gum, autoantibodies.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗМЕНЕНИЯ МЕСТНОГО И ОБЩЕГО ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПАРОДОНТИТЕ СРЕДИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВ

**Кобахидзе М.В., Джаши Л.М., Челидзе Л.Н., Гогебашвили Н.В.**

*Университет "Горгасали"; Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисская государственная медицинская академия*

На основании данных иммунологических исследований 142-х рабочих металлургического (плавильные цеха Зестафонского завода ферросплавов-ЗФ) и химического

(электролизные цеха марганца - ЗФ и двуокиси марганца - Руставского химического комбината "Азот") производств нами установлено, что в исследованном контингенте при пародонтите меняются местная резистентность полости рта и гуморальный иммунитет; в слюне понижен уровень лизоцима и амилазы; в слюне и сыворотке крови выявлен дисбаланс системы иммуноглобулинов. Нами впервые установлено, что при пародонтите среди исследованных рабочих развивается аутоиммунный процесс, что подтверждается обнаружением в сыворотке крови аутоантител к антигенам десны и коллагену I типа. Особо следует подчеркнуть, что выявленные изменения местного и общего гомеостаза и интенсивность аутоиммунного процесса находятся в прямой корреляционной связи с тяжестью повреждения ткани пародонта и степенью загрязнения производственной зоны пылью двуокиси марганца.

*Научная публикация*

## УСЛОВИЯ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ

**Цимакуридзе М.П.**

*НИИ медицины труда и экологии им. М.Н. Махвиладзе, Тбилиси*

В программе ВОЗ "Медицина труда для всех" одним из десяти приоритетных направлений является превенция профессиональной и производственно обусловленной патологии [10]. В результате начавшихся в настоящее время в Грузии реформ, постепенно осуществляется реабилитация отдельных крупных промышленных отраслей страны. Эти процессы сопровождаются возрождением отраслей сельского хозяйства. Именно поэтому в настоящее время весьма существенным следует признать принятие мер к развитию тех отраслей производства, продукция которых необходима для активного развития сельского хозяйства страны. С этой точки зрения, среди объектов химической промышленности Грузии особого внимания заслуживает производство аммониевой селитры (ПАС), функционирование которой в составе АО "Азот" г. Рустави имеет более чем полувековую исто-

рию. Основным продуктом данного производства является весьма эффективное и экономически выгодное азотистое удобрение - аммониевая селитра, которое находит применение также и в производстве взрывчатых веществ - аммонитов и аммоналов [1,2,5].

С точки зрения медицины труда производство аммониевой селитры является практически неизученным [6-9]. Особенно важно, что не исследован спектр сопутствующих производственных факторов ПАС: не проводились научные исследования и требуют уточнения качественные и количественные характеристики этих факторов, заслуживают специальных целенаправленных исследований функциональные и возможные органические изменения, развивающиеся под воздействием производственных факторов среди лиц, находящихся в профессиональном контакте с исход-

ными и конечными продуктами ПАС. Между тем, именно путем проведения подобных исследований и осуществления клинко-гигиенических сопоставлений, реальным представляется существенное улучшение условий труда на ПАС и охрана здоровья трудовых ресурсов данного производства.

Целью исследования явилось изучение особенностей условий труда и состояния здоровья рабочих производства аммониевой селитры с учетом климатогеографического своеобразия региона на примере АО “Азот” г. Рустави и разработка научно обоснованных комплексных оздоровительных мероприятий.

**Материал и методы.** Проведены комплексные гигиенические, медико-статистические и клинко-функциональные исследования с применением современных методик. Изучены: -санитарно-гигиенические особенности технологического процесса: загрязненность воздуха рабочей зоны химическими соединениями – исходными и конечными продуктами производства (концентрации определялись по специальной схеме); - состояние производственного микроклимата: а) исследование возможного влияния климата региона на состояние микроклимата производственных помещений; б) изучение параметров основных факторов микроклимата производственных помещений (температура, относительная влажность и скорость движения воздуха); - параметры производственного шума, уровни звукового давления и его спектральный состав; - параметры производственной вибрации; - гигиенические характеристики трудовых процессов рабочих основных профессий ПАС. Исследования проводились с применением общепринятых и широко апробированных в гигиенической практике методик.

Заболеваемость рабочих ПАС изучалась по специальной схеме: анализу подвергались данные заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) рабочих ПАС за 2002-2004 гг. - 611 листов нетрудоспособности (основная группа) и 3268 листов нетрудоспособности работников этого же производства, не имеющих профессионального контакта с аммониевой селитрой, представленных в основном административно-техническим персоналом (контрольная группа). Материалы по ЗВУТ разработаны по полу, возрасту, стажу работы и основным профессиям с применением общепринятых в медицинской статистике методик [3,4]. Клинко-функциональные исследования состояния здоровья рабочих ПАС включали: а) общее клинический осмотр (терапевтические и неврологические статусы) по специально разработанному опроснику (“карта-анкета”); б) исследование бронхиальной проходимости методом пневмотахометрии по Вотчалу Б.Е. с применением бронхолитических ингаляционных средств; в) электрокардиографию в общепринятых 12 отведениях; г) ис-

следование общей гемограммы; д) по показаниям – рентгенографию грудной клетки и позвоночника. Всего обследовано 203 рабочих (в основной группе - 131, в том числе женщин - 48; в контрольной – 72, из них женщин - 30). Цифровые результаты исследования обрабатывались методом вариационной статистики [3,4].

**Результаты и их обсуждение.** На основании клинко-гигиенических исследований установлено, что в комплексе неблагоприятных профессионально производственных факторов условий труда рабочих ПАС ведущими являются: загрязненность воздуха рабочей среды (аммиак, оксиды азота, аммониевая селитра), высокая температура воздуха (особенно в теплый период года), превышающие предельно допустимый уровень (ПДУ) шума и вибрации, физическая и психо-эмоциональная напряженность. Трудовой процесс рабочих основных профессий ПАС характеризуется высокой плотностью рабочего дня и интенсивной напряженностью (аппаратчики, операторы), значительной физической нагрузкой и вынужденным положением тела (грузчики, упаковщики). Характер ЗВУТ формируется под влиянием условий труда ПАС: его общий уровень в 3,6-5,1 раз превышает аналогичный показатель в контрольной группе и оценивается как ниже среднего. В структуре ЗВУТ рабочих ПАС ведущими являются преимущественно заболевания органов дыхания, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем; сравнительно реже выявляется патология мочеполовой и пищеварительной систем. Удельный вес перечисленных заболеваний составляет 79,4% от общего числа всех случаев заболеваний и 71,2% от общего числа дней нетрудоспособности.

С профпатологической точки зрения среди рабочих ПАС следует дифференцировать 3 варианта заболеваний: а) профессионального характера; б) производственно обусловленные и в) общие заболевания. Заболевания профессионального характера среди рабочих ПАС во всех случаях относятся к группе условно (неспецифических) профессиональных; среди них дифференцируются: а) хронический токсический бронхит, развивающийся преимущественно у стажированных упаковщиков готовой продукции (38,2 случаев на 100 работающих) и грузчиков (31,6 случаев на 100 работающих); б) нейрциркуляторная дистония у аппаратчиков (36,7 случаев на 100 работающих), упаковщиков (23,5 случаев на 100 работающих) и грузчиков (14,1 случаев на 100 работающих); хронический пояснично-крестцовый радикулит – среди упаковщиков (11,8 случаев на 100 работающих) и грузчиков (7,0 случаев на 100 работающих); в) остеохондроз среди лиц молодого возраста (до 40 лет) с высоким стажем работы (10 лет и более), занятых тяжелым физическим трудом - упаковщицы (5,9 случаев на 100 работающих). К числу производственно обусловленных заболеваний нами отнесены: а) случаи осте-

охондроза среди стажированных (свыше 10 лет) лиц обоего пола в возрасте старше 40 лет, (10,7 случаев на 100 работающих); б) патология сердечно-сосудистой системы, преимущественно в виде артериальной гипертензии (90,3 случаев на 100 работающих) и дистрофические поражения миокарда (10,4 случаев на 100 работающих) среди лиц обоего пола, сравнительно молодого возраста, которые находились в закономерной положительной корреляционной связи с отрицательными производственными факторами ПАС (высокие параметры температуры воздуха, шума, звукового давления и вибрации; физическая и психоэмоциональная нагрузка, токсические аэрозоли). Высокие показатели распространения профессиональных заболеваний дыхательной и нервной систем и производственно обусловленной патологии сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата вполне согласуются со спектром и частотой показателей ЗВУТ данного контингента рабочих. Среди заболеваний общего характера у рабочих ПАС следует различать: а) случаи остеохондроза, когда путем сопоставлений условий труда рабочих с их возрастными и стажевыми характеристиками не представляется возможным отнести их к группе профессиональных заболеваний или производственно обусловленной патологии; б) болезни желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, динамика развития и частота, распространенность которых в сравнении с контрольной группой отчетливо свидетельствует об их общем характере.

При профессиональном отборе лиц, поступающих на работу в числе противопоказаний следует строго иметь в виду хронические заболевания бронхо-легочного аппарата, респираторные аллергозы, выраженные функциональные нарушения вегетативной нервной системы, радикуло-, артропатии.

При периодических медицинских осмотрах с целью выявления среди рабочих производства аммониевой селитры ранних форм профессиональных и производственно обусловленных заболеваний рекомендуется применение дополнительных функциональных исследований: пневмотахометрии, по показаниям рентгенографии соответствующих отделов позвоночника и ЭКГ.

Обнаруженные при периодических медицинских осмотрах отклонения в дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной системах и опорно-двигательном аппарате являются основанием для строгого динамического диспансерного контроля.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ვ. სააკაძე პროფესიული დაავადებები. - თბ.: ზეკარი. - 2000. - 806 გვ.
2. Вредные вещества в промышленности. Под общей ред.

- Лазарева Н.В., Гадаскиной И.Д. – Ленинград: “Химия”. – 1977.
3. Догле Н.В., Юркевич А.Я. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. М.: “Медицина”. - 1984. - 176 с.
4. Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. – М.: “Медицина”. 2003. - 512 с.
5. Справочник по профессиональной патологии. Под ред. Грацианской Л.Н., Ковшило В.Е., 3-е изд. - Л.: “Медицина”. – 1981. - 376 с.
6. Addiscott T.M., Whitmore A. P., Powlson D.S. Farming, Fertilizers and Nitrate Problem. - CAB International, Wallingford, UK.: 1991. - 170 p.
7. Addiscott T.M. Fertilizers and nitrate leaching // Issues in Environmental Science and Technology. – 1996. - N5. – P. 1-26.
8. Ballal S.G., Ali B.A. Albar A.A. et al. Bronchial asthma in two chemical fertilizer producing factories in eastern Saudi Arabia. // Int. J. tuberc. Lung Dis. , 1998, №2(4), pp. 330-335.
9. De la Hot R.E., Schlueter D.P., Rom W.N. Chronic lung disease secondary to ammonia inhalation injury: A report on three cases // Am. J. Ind. Med. – 1996. – N 29(2). - P. 209-214.
10. Global strategy on occupational health for all. Recommendations of the Second meeting of the WHO Collaborating Centers in occupational health, 11-14 October 1994. - Beijing, China. - Geneva, World health Organization. - 1995.

#### SUMMARY

#### CHARACTERIZATION OF LABOR CONDITIONS AND STATE OF HEALTH AMONG AMMONIA NITRATE PRODUCING WORKERS

Tsimakuridze M.

*Institute of Labor Medicine and Ecology, Tbilisi, Georgia*

A complicated inquiry of worker's working conditions at enterprises that are producing ammonia nitrate has been conducted. It was determined that during the production process hazardous chemical compounds were used. It was found that labor conditions of studied industry are in unfavorable state. The most important problem is air pollution with toxic gazes. The atmosphere at the enterprises producing ammonia nitrate is significantly polluted by ammonia, nitrous acid and nitrogenous gazes. Concentration of toxic substances depends on the character of the technological process. High air temperature has bad effects on health during warm periods of the year. Noise factor and general industrial vibration exceed acceptable level in the majority of working area. The figures for sickness rate of workers with temporary loss of ability for work during three years have been analyzed. It has been stated that general rate of morbidity is not high, but this index in basic group 3,6-5,1 times exceeds the analogous figure in the control group. In the structure of morbidity diseases of respiratory, musculoskeletal, cardiovascular, neural, kidney and digestive systems are frequent and they amount to 76% of the whole cases.

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 and the myocardiodystrophy. This confirms the major role

of occupational- professional factors in the etiology of these pathological conditions.

**Key words:** ammonia nitrate, hazardous factors, occupational diseases, morbidity.

#### РЕЗЮМЕ

### УСЛОВИЯ ТРУДА И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВА АММОНИЕВОЙ СЕЛИТРЫ

Цимакуридзе М.П.

*НИИ медицины труда и экологии им. М.Н. Махвиладзе, Тбилиси*

Изучены санитарно-гигиенические особенности условий труда рабочих основных профессий ПАС, материалы заболеваемости рабочих с временной утратой трудоспособности, состояние здоровья рабочих. Установлено, что в производстве используются химические соединения повышенной опасности. В комплексе неблагоприятных профессионально-производственных факторов условий труда рабочих ПАС ведущими являются: загрязненность воздуха рабочей среды (аммиак, оксиды азота, аммониевая селитра), высокая температура воздуха (особенно в теплый период года), превышающие ПДУ параметры шума и вибрации, фи-

зическая и психо-эмоциональная напряженность. Характер заболеваемости с временной утратой трудоспособности формируется под влиянием условий труда ПАС. Среди рабочих ПАС следует дифференцировать 3 варианта заболеваний: а) профессионального характера; б) производственно обусловленные и в) общие заболевания. Заболевания профессионального характера среди рабочих ПАС во всех случаях относятся к группе условно (неспецифических) профессиональных заболеваний.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.Г. Кверенчиладзе*

\* \* \*