

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 4 (133) Апрель 2006

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 4 (133), 2006**

**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**

Игумен Адам - Вахтанг Ахаладзе, 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); [gmn@caucasus.net](mailto:gmn@caucasus.net)

**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**

Hegumen Adam - Vakhtang Akhaladze, 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**      Tbilisi, Georgia 380077

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

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

### **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

Fax: 995 (32) 22-54-18

### **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, на русском или английском языках, 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, in English or Russian languages 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, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე, დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი Times New Roman (Кириллица); შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს დისკეტი სტატიით. ფაილი დაასათაურეთ ლათინური სიმბოლოთი.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Содержание:

**НАУКА** ..... стр.7

*Научные публикации:*

**Мосидзе Б.А., Калмахелидзе Л.А., Мегрелишвили Г.З., Амиранашвили Г.Г., Бурджалиани Б.Б.**  
РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ  
ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ..... стр.7

**Kiknavelidze K., Tsintsadze O., Gogvadze M., Pertia A., Managadze L.**  
PROSTATE CANCER DETECTION RATE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE  
VOIDING SYMPTOMS BY SEXTANT BIOPSY: PRELIMINARY RESULTS ..... стр.9

**Шанидзе Г.С., Миндадзе А.А., Калмахелидзе Р.А., Квливидзе Е.Г., Квирикашвили Т.О.**  
ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОСАРКОМЫ КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ ..... стр.14

**Гвინиашвили Д.Л., Мардалеишвили К.М.**  
ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
ПОЛОСТИ РТА НА ЧАСТОТУ РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ..... стр.17

**Ткешелашвили Б.Д., Джугели М.К., Букия Т.Ш., Кинтрая Н.П., Кереселидзе М.Д.**  
ВОЗМОЖНОСТИ КОЛЬПОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНО-МИКОПЛАЗМЕННОЙ  
ИНФЕКЦИИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) ..... стр.21

**Тамазашвили С.Л., Ментешашвили М.Ш., Кинтраиа Н.П., Макашвили Л.Г.**  
НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ БЕРЕМЕННЫХ  
ПОДРОСТКОВ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ..... стр.24

**Лебанидзе Н.Г., Пешков Т.Г.**  
НАВЕДЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В УСЛОВИЯХ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ  
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ..... стр.27

**Коридзе Х.Г., Бакрадзе М.С., Шалашвили К.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И.**  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА UNGENTUM ГЕСПЕРИДИН В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА ..... стр.31

**Кобахидзе Г.Д., Модебадзе Л.О., Вадачкория Н.Р.**  
ВОЗДЕЙСТВИЕ ОТБЕЛИВАЮЩИХ СИСТЕМ ЭНДООПАЛЕСЕНСОВ НА РЕСТАВРАЦИЮ ДЕВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ .... стр.34

**Кочиашвили Г.Т., Маргвелашвили В.В., Дидава Г.К.**  
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ГИДРОКСИАПАТИТА И  
БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ..... стр.37

*Научный обзор:*

**Абуладзе Г.В., Нарсия Э.В., Мамагавришвили Н.Д., Николаишвили М.Г., Кантария Д.А.**  
АРИТМИЯ СЕРДЦА И ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ..... стр.41

*Научные публикации:*

**Chapidze G., Dolidze N., Williams M., Sharadze E., Latsabidze N.**  
PECULIARITIES OF LIPID PROFILE PARAMETERS IN CARDIAC PATIENTS WITH HYPO- AND HYPERTHYROIDISM ... стр.44

**Кавтарадзе Г.В., Сванидзе Н.О., Шабуршвили Т.Ш., Тананашвили Д.Э., Наскидашвили А.И.**  
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ПОСТГЕПАРИНОВОЙ ЛИПОПРОТЕИНАЗЫ И  
ПАРАМЕТРОВ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ..... стр.47

**Danelia M.**  
EDUCATION AND CORONARY HEART DISEASE ..... стр.51

**Гегенава Т.А., Кавтарадзе Г.В.**  
СОСТОЯНИЕ ПСИХИКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ .... стр.53

**Ugrekheldze J., Simonia G., Andronikashvili I., Kutateladze M.**  
INFLUENCE OF NEBIVOLOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN SALT-SENSITIVE HYPERTENSION ..... стр.56

**Гиоргадзе Д.Д., Гиоргадзе Е.Р., Саникидзе Т.В., Папава М.Б.**  
ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ ..... стр.58

**Вирсаладзе Д.К., Джавашвили Л.В., Шенгелия И.Б.**  
ВЛИЯНИЕ ДИЕТОТЕРАПИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ПАРАМЕТРЫ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ  
НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ..... стр.61

**Kirtadze I., Zurabashvili D.**  
STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF GLUE "RAZI" USED BY SOLVENT ABUSERS IN TBILISI ..... стр.65

<b>Maskhulia L., Chabashvili N., Akhalkatsi V., Chutkerashvili T.</b> LEFT VENTRICULAR MORPHOLOGICAL CHANGES DUE TO VIGOROUS PHYSICAL ACTIVITY IN HIGHLY TRAINED FOOTBALL PLAYERS AND WRESTLERS: RELATIONSHIP WITH AEROBIC CAPACITY .....	стр.68
<b>Sophromadze Z., Chabashvili N., Kakhabrishvili Z.</b> LOWER EXTREMITY VEIN DIGITAL PHOTOPLETISMOGRAPHY IN HIGHLY QUALIFIED FOOTBALL PLAYERS AND WRESTLERS .....	стр.72
<b>Адамия Н.А., Жоржолани Л.Д., Манджавидзе Н.Ш., Херхеулидзе М.Н., Чантураия Н.Н.</b> ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА .....	стр.74
<b>Санодзе Н.Е., Саникидзе Т.В., Убери Н.П., Жванна М.А.</b> РОЛЬ КИСЛОРОДНО-НИТРОГЕННОГО СТРЕССА ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ .....	стр.78
<b>Чкуасели Н.Н., Цинамдзгвришвили Б.В., Пагава Е.К., Цибадзе А.Д., Пагава К.И.</b> КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮВЕНИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПОПУЛЯЦИИ г. ТБИЛИСИ .....	стр.81
<b>Таварткиладзе А.Г., Симония Г. В., Колбая Д.Т., Петришвили Т.Г.</b> БИОХИМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА НА БИОСИНТЕЗ ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	стр.86
<b>Надарейшвили Г.Г.</b> ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ НАТРИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ В НОРМАЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	стр.88
<b>Мелкадзе О.О., Зурабашвили З.А.</b> ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ДОЗ АМИТРИПТИЛИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	стр.91
<b>Цагарейшвили Н. Т., Бакуридзе А. Д., Курдиани Н. Г., Джикия Т. Д., Мурташвили Т.Ж.</b> РАЗРАБОТКА ТЕСТА “РАСТВОРИМОСТИ” ТАБЛЕТОК ГЕНТИНА .....	стр.94
<b>Tsartsidze E., Betaneli M.</b> PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS .....	стр.96
<b>Gelazonia L., Japaridze N., Maglakelidze G., Svanidze I.</b> INFLUENCE OF TOLUENE INTOXICATION ON THE NUMBER OF MITRAL AND GRANULAR NEURONS IN OLFACTORY BULBS OF RATS .....	стр.99
<b>Sirbiladze G., Kikodze N., Iobadze M., Datunashvili I., Chikovani T.</b> MODULATION OF NO SYNTHESIS BY PLAFERON LB IN LIVER .....	стр.102
<b>Цимакуридзе М.П., Бакрадзе Л.Ш., Кверенчхладзе Р.Г., Кварцхава М.Л., Майсурадзе Е.А.</b> ПРИНЦИПЫ ОХРАНЫ ТРУДА И ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА В УСЛОВИЯХ НОВЫХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ .....	стр.105
<b>Хараишвили Г.А., Гогелия А.И.</b> СОСТОЯНИЕ ПАРАМАГНИТНЫХ ЦЕНТРОВ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ, ОБЛУЧЕННЫХ НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ЛАЗЕРОМ .....	стр.108
<b>Lezhava T., Monaselidze J., Kadotani<sup>1</sup> T., Dvalishvili N., Buadze T.</b> ANTI-AGING PEPTIDE BIOREGULATORS INDUCE REACTIVATION OF CHROMATIN .....	стр.111
<b>Topuria D., Didava G., Lobdjanidze N., Sujashvili L.</b> TREATMENT OF TOXIC LIVER DAMAGE BY ANTIPERATOCYTOTOXIC SERUM .....	стр.116
<b>Бакуридзе К.А., Гонгадзе Н.В.</b> МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ МОКСОНИДИНА НА СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У НОРМО - И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС .....	стр.120

*Научный обзор:*

<b>Рапава Э.А., Ахвледиани М.В., Эмухвари М.Г.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОХИМИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА .....	стр.124
--	---------

*Научная публикация:*

<b>Надашвили Л.А.</b> КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ГРУЗИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ВОЗРАСТЕ 40-55 ЛЕТ НОРМАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АКСЕЛЕРАНТОВ .....	стр.129
--	---------

## РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Мосидзе Б.А., Калмахелидзе Л.А., Мегрелишвили Г.З., Амиранашвили Г.Г., Бурджалиани Б.Б.

Национальный центр экспериментальной и клинической хирургии им. акад. К.Д. Эристави, Тбилиси

Достижения медицинской науки позволили значительно улучшить диагностику злокачественных опухолей толстой кишки. Несмотря на это, у большинства больных, поступающих в стационар, по-прежнему выявляются запущенные формы рака и имеются отдаленные метастазы [5].

В лечение метастатического поражения печени (в основном опухолей желудочно-кишечного тракта) хирургическое вмешательство является эффективным компонентом комбинированного лечения в сочетании с региональной химиотерапией [2,4,6,7].

Оценка оправданности и целесообразности каких-либо сложных комбинированных хирургических вмешательств в онкологии проводится на основании как непосредственных, так и отдаленных результатов [3].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности резекции печени с последующей региональ-

ной химиотерапией при ее одиночных солитарных поражениях.

**Материал и методы.** В национальном центре хирургии в 1970-2003 гг. на стационарном лечении находились 48 больных с метастатическим поражением печени при колоректальном раке, которым выполнялись различные по объему резекции пораженного участка печени с одновременным дренированием портальной вены и последующей химиотерапией (ХТ - по 500,0 мг через день до суммарной дозы 5 фторурацила (ФУ) 5500 мг).

Комбинированные вмешательства выполнялись не только молодым, но и пациентам старших возрастных групп, большинство больных были в возрасте старше 60 лет. Мужчин было 27(56,3%), женщин - 21(43,7%).

Преимущественной локализацией первичной опухоли была сигмовидная кишка, прямая кишка и ректосигмоидный отдел. Реже опухоль локализовался в других отделах желудочно-кишечного тракта (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация опухоли	Число пациентов
Прямая кишка	12
Ректосигмоидный отдел	8
Сигмовидная кишка	18
Нисходящая ободочная кишка	3
Восходящая ободочная кишка	2
Слепая кишка	5
Всего	48

В зависимости от числа локализации и размера метастазов решался вопрос и объем хирургического вмешательства на печени. В 28-и (53,3%) случаях метастатичес-

кое поражение печени носило синхронный характер. Чаще всего осуществлялись атипичные резекции печени малого объема - 40 (83,4%) пациентов (таблица 2).

Таблица 2. Характер операций у больных с солитарными метастазами колоректального рака в печень

Объем оперативных вмешательств	Число пациентов	%
Анатомическая резекция левой доли печени	4	8,3
Правосторонняя лобэктомия	1	2,1
Сегментэктомия	3	6,2
Атипичная резекция	40	83,4
Всего	48	100,0

В 4-х случаях была проведена типичная резекция левой доли печени при солитарном метастатическом поражении печени. Продолжительность жизни у трех из них составила 26, 29 и 31 месяц соответственно. Один находится на амбулаторном наблюдении в течение 20-и месяцев.

Полученные в результате исследования данные обработаны статистическим методом в программе SPSS 11/5.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ отдаленных результатов комбинированных операций позволил выявить наиболее значимые факторы прогноза, достовер-

но влияющие на выживаемость больных: число метастазов, их размеры, расстояние между линией резекции печени и метастатическим очагом. Объем оперативного вмешательства не оказывает особого влияния на отдаленные результаты и поэтому попытка производить обширные анатомические резекции, как правило, мало оправдана. С увеличением числа метастатических узлов в печени снижается продолжительность жизни. При наличии солитарного очага пятилетний период пережили 13 человек. При наличии 3-х и более метастазов ни один больной не пережил 3-летнего рубежа. Пятилетняя выживаемость составила 20,8% (таблица 3).

Таблица 3. Выживаемость больных с одиночными метастазами колоректального рака в печень после комбинированного лечения

Интервал наблюдения	Число больных	Коэффициент выжив. за период наблюдения	Показатель выжив. %
1-12	48	0,979	97.9
13-24	47	0,702	69.0
25-36	33	0,696	48.0
37-48	23	0,652	31.2
49-60	15	0,467	14.6

Размер метастаз также оказывает существенное влияние на выживаемость. Все больные, у которых размер метастазов достигал 5-и см и более погибли в течение 16 месяцев.

Установлена взаимосвязь между расстоянием от линии резекции печени до метастатического очага и продолжительностью жизни больных [5,8-10]. Огромное значение имеет удаление метастатического узла в пределах здоровых тканей (расстояние 1,5-2,0 см). Внутриворотная химиотерапия инфузиями 5-ФУ непосредственно в систему воротной вены проведена нами больным с синхронным (58,3%) и метасинхронным (41,7%) поражением печени и осуществлялась через реканализированную пупочную вену [1]. Бужирование облитерированного пупочного сосуда особой сложности не представляет. Основным ее моментом являются мобилизация серповидной связки и выделение дистальной части пупочной вены в толще круглой связки печени. В нашем исследовании катетеризацию пупочной вены не удалось произвести 3-м пациентам, причиной явился выраженный спаечный процесс в эпигастрии вследствие перенесенных ранее операций. В этих случаях мы с успехом использовали методику дренирования правой желудочно-сальниковой вены, которая также входит в систему воротной вены. Введение фторурацила проводилось по схеме: по 500,0 мг через день до суммарной дозы, 5500 мг -1 курс. 25-и пациентам проведено 3 курса химиотерапии, 13-и - 2, и 10-и пациентам - 1.

Результаты наших исследований позволяют заключить, что краевые и плоскостные резекции неболь-

ших участков печени по поводу одиночных метастазов рака толстой кишки с онкологических позиций, безусловно, оправданы, иссечение солитарных метастазов в сочетании с удалением первичного очага и последующей химиотерапией 5-ФУ дает удовлетворительные результаты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Серапинас И.Л. Техника дренирования воротной вены через пупочную вену // Вестник хирургии. – 1984. - N9. - С. 66-67.
2. Cady B., Mc Dermott W.V. Major resection for metachronous metastasis from colon cancer // Curr. Surg. – 1986. - vol. 43. - N2. – P. 164-165.
3. Hashimoto M., Sanjo K. Functional capacity of the liver after two-thirds partial hepatectomy in the rat // Surgery. – 1997. – N 121 (6). – P. 690-7.
4. Hughes K.S., Simon R., Songharobodi S. et all. Resection of the liver for kolorectal carcinoma metastasis: A multi-institutional study of indications for resection // Surgery. – 1988. - N103. – P. 278-288.
5. Hughes K., Scheele I., Sugarbaker P.H. Surgery for colorectal cancer metastasis to the liver. Optimizing the results of treatment // Surg. Clin. North. Am. – 1989. - N69. – P. 339-359.
6. Steele G.D., Ravikumar T.S. Resection of hepatic metastasis from kolorectal cancer. Biological perspectives // Ann Surg. - 1989. – 210. – P. 278-288.
7. Suzuki H., Liomasa S., Nimura Y., YoShida S. Internal biliary drainage ,unlike external drainage ,does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy // Hepatology. – 1994. – N 20(5). – P. 1318-22.
8. Lai H.S., Chen W.J., Chen K.M. Liver regeneration after partial hepatectomy: effects of glucose and branched-chain amino acid // J. Formos Med. Assoc. – 1990. – N 89(12). – P. 1045-51.

9. Toshikazu U., Mitsuhiro M., Yasuyuki A., Yukiko U. Irregular regeneration of hepatocytes is an important factor in the hepatocarcinogenesis of liver disease // *Hepatology*. – 2001. – vol. 33. – P. 357-362.
10. Jermandy G., Kohia A., Karpati P. Hepatic artery embolisation – new approach for treatment of malignant carcinoid syndrome // *Otsch. z. Verdaungs Stoffwech selkr.* - 1986. - Bd46. - N2. – P. 130-136.

#### SUMMARY

#### LIVER RESECTION WITH REGIONAL CHEMOTHERAPY IN THE CASES OF COLORECTAL METASTASIS IN THE LIVER

**Mosidze B., Kalmakhelidze L., Megrelishvili G., Amiranashvili G., Burjaliani B.**

*National Center of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi, Georgia*

The surgical procedure is the most important in the combined treatment of the liver colorectal metastatic injury.

The aim of our investigation was to determine the efficacy of liver resection together with regional chemotherapy (R/C) at solitary injury of liver.

48 patients with metastatic damage of the liver from the colorectal cancer were observed. Different degree of liver resection with R/C was performed.

Outcomes of partial resection of the liver metastasis combined with primary tumor resection and 5-FU chemotherapy in the observed cases were quit satisfactory (5 year survival-14,6%).

**Key words:** liver resection, chemotherapy, colorectal cancer, liver metastasis.

#### РЕЗЮМЕ

#### РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

**Мосидзе Б.А., Калмахелидзе Л.А., Мегрелишвили Г.З., Амيرانашвили Г.Г., Бурджалиани Б.Б.**

*Национальный центр экспериментальной и клинической хирургии им. акад. К.Д. Эристави, Тбилиси*

В лечение метастатического поражения печени хирургическое вмешательство является важнейшим компонентом комбинированного лечения.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности резекции печени при ее одиночном поражении с последующей региональной химиотерапией.

Наблюдались 48 больных метастатическим поражением печени при колоректальном раке. Больным были выполнены различные по масштабу резекции печени с последующей региональной химиотерапией (Р/Х).

Наблюдение выявило, что краевые резекции небольших участков печени по поводу одиночных метастазов рака толстой кишки в сочетании с удалением первичного очага и последующей Р/Х 5-ФУ дает удовлетворительные результаты (пятитлетняя выживаемость - 14,6%).

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

*Научная публикация*

#### PROSTATE CANCER DETECTION RATE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE VOIDING SYMPTOMS BY SEXTANT BIOPSY: PRELIMINARY RESULTS

**Kiknavelidze K., Tsintsadze O., Gogvadze M., Pertia A., Managadze L.**  
(*L.G. Managadze - member of the Georgian Academy of Sciences, Prof. M.D., Ph.D.*)

*National Center of Urology, Tbilisi, Georgia*

Prostatic biopsy is the most important tool for the detection of prostate cancer (PCa). Systematic sextant biopsy has been considered as a standard technique up to now, but recently many authors have been advocating more extensive biopsy protocols with an increased number of biopsy cores from different targeted regions of the prostate. The literature con-

tains conflicting data as to whether these extensive biopsy techniques are able to increase the detection rate of clinically significant prostate cancers [6,8]. At the same time, these techniques are more painful than conventional sextant biopsy procedures and sometimes even require regional or general anaesthesia.



Before revising our policy of prostate biopsy, we decided to retrospectively analyse the effectiveness of the standard sextant biopsy technique in detecting PCa in our special group of patients, which substantially differs from the screened population. In our practice we routinely used systematic laterally directed sextant biopsy of the prostate under the control of transrectal ultrasound. The patients included in our study were referred to our clinic for the evaluation of the prostate because of moderate to severe obstructive voiding symptoms and mostly large prostates (73,1% of all investigated patients had a prostate volume of >50cc and mean volume was 79,9cc). They were not preselected (no previous serum PSA measurement and/or DRE). Sextant biopsy was performed due to an elevated serum PSA and/or abnormal DRE findings. In most cases, markedly enlarged prostates were observed. It should also be mentioned that among the investigated patients we noted a relatively high percentage of prostate glands suspected of cancer after palpation. Up to now, only limited data are available about the effectiveness of sextant biopsy in such groups of patients, especially for those with markedly enlarged prostates.

The presence of high grade intraepithelial neoplasia (HG-PIN) in the initial biopsy was considered as an indication for a repeat sextant biopsy, since HGPIN is recognised as a precursor of the carcinoma of the prostate, and patients with the HGPIN at the time of the biopsy have a high risk of harbouring undetected prostate cancer [10].

**Material and methods.** We consecutively studied 197 men (age: median 63 years, range 47 to 82 years) referred to our institution (National Center of Urology, Tbilisi) with moderate to severe lower urinary tract symptoms from January 2001 to July 2003. All patients underwent ultrasound-guided systematic prostate biopsy because of an elevated PSA level and/or PCa suspected after DRE of the prostate. The results of DREs performed on prostate glands raised suspicions of cancer in 78 out of 197 cases (39,9%), and in 190 of 197 cases (96,4%), a serum PSA level over 4ng/ml was noted. During the DRE, the prostate was estimated as abnormal if it contained firm areas or indurations, if the prostate was diffusely hard and if an irregularity of the gland's contours was noted. Patients were not preselected, since it was the first visit to a urologist for all of them. Of 197 patients, 83 underwent TURP within the 9 months after the initial biopsy. Of the 32 HGPIN patients, 29 underwent a repeat biopsy after 6 months and TURP was also performed on 14 of these after the second negative biopsy.

Serum PSA was measured by Tandem-R monoclonal immuno-assay (Hybritech, USA). Transrectal biopsy was performed using a spring-loaded automatic biopsy gun and an 18-gauge biopsy needle. In all cases, we performed

six systematic sextant core biopsies on the peripheral zone (laterally directed) (28) using a 7.5MHz rectal ultrasound probe ("side fire") (Brueel & Kjeer, Denmark).

Paraffin embedded tissues were stained with haematoxylin-eosin. Prostate cancer was graded according to the Gleason score [3]. PIN was diagnosed according to McNeal and Bostwick [22]. The histo-pathological examination was performed by the same pathologist (O. Ts.).

Prostate volume was calculated by transrectal ultrasound (TRUS) using the ellipsoid formula. Prostate volume was divided into three categories: ≤50cc, 51-80cc and >80cc. The use of cutoff volumes of 50 and 80cc was somewhat arbitrary. The 50cc volume represents the generally accepted cutoff range of large and small glands and has been used in others studies [1,8,29], while 80cc is also the critical cutoff volume for very large prostates. In addition, it was almost equal to the calculated mean prostate volume (79,9cc) of all the men involved in our study.

All patients received oral antibacterial therapy to prevent infection (500mg ciprofloxacin day before and 2 days after the biopsy) as well as cleansing enemas and intrarectal instillation of lubricant gel containing anesthetic (lidocain) and antiseptic (chlorhexidine) prior to the procedure.

Statistical analyses, including calculation of the mean value and SD, were done using the SAS System, Release 8.02 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina). Chi-square and t-test were used for comparing the data from the different groups of patients. Two-sided  $p < 0,05$  was considered as significant.

**Results and their discussion.** No elevated body temperature or fever was observed after the biopsies. Rectal bleeding, hematuria and hemospermia were transient and insignificant in all observed cases. There was no need for blood transfusions or haemostatics.

The distribution of the prostate volumes (at 10cc intervals) of patients undergoing prostate needle biopsy and cancer detection rates is illustrated in figure.

Among the 197 patients who had prostatic biopsies, PCa was histologically confirmed in 56 (28,4%) cases. Twenty-nine out of the 32 patients initially diagnosed with HGPIN underwent repeat biopsies and in four cases (13,8%), prostate cancer was diagnosed. In 14 of those 29 patients, TURP was also performed after the second negative biopsy and in one case, prostate cancer was diagnosed.

Mean PSA, PSA-density level, age and volume of the prostate of 56 prostate cancers and 141 non cancer patients at the time of the first biopsy are shown in table 1.



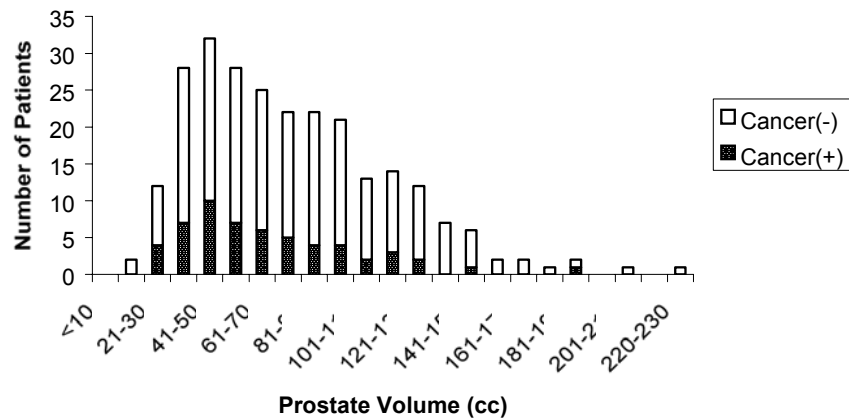


Fig. Distribution of prostate volumes and the results of sextant core biopsy

Table 1. Age, volume, PSA and PSA-density (Mean +/-SD) in groups of patients with and without prostate cancer

Pathological findings	Number of cases	Age Mean+/-SD (years)	Volume Mean+/-SD (cc)	PSA Mean+/-SD (ng/ml)	PSA-density Mean+/-SD (ng/ml/ml)
PCa	56	65,2	69,2	14,63±7,41	0,25±0,18
No PCa	141	63,4	84,1	11,52±7,19	0,17±0,17
Total	197	63,9	79,95	12,4±7,37	0,19±0,18

Both the serum PSA level and PSA-density in patients with PCa vs. none-PCa showed a statistically significant difference ( $p < 0,0085$  and  $p < 0,0052$ , respectively). There was also a significant difference in prostate volume when prostate cancer patients were compared with patients who had no malignancy ( $p > 0,0086$ ), but the age of patients did not

differ significantly between the two groups ( $p = 0,1199$ ).

The prostate cancer detection rate and distribution of Gleason scores in the three groups of patients with different prostate volumes (low -  $\leq 50$ cc, medium - 51 to 80cc and high -  $> 80$ cc) are shown in table 2.

Table 2. Prostate cancer detection rate and distribution of Gleason scores in the three groups of patients with different prostate volumes

Gleason score	Number of cases in low-volume glands (<50cc)	Number of cases in medium-volume glands (51 to 80cc)	Number of cases in high-volume glands (>80cc)	Total
2-4	3 of 21 (14,3%)	4 of 19 (21,1%)	7 of 16 (43,8%)	14 of 56
5-6	9 of 21 (42,9%)	9 of 19 (47,4%)	7 of 16 (43,8%)	26 of 56
7	7 of 21 (33,3%)	4 of 19 (21,1%)	2 of 16 (12,5%)	12 of 56
8-10	2 of 21 (9,5%)	2 of 19 (10,5%)	-	4 of 56
Total	21 of 53 (39,6%)	19 of 58 (32,8%)	16 of 86(18,6%)	56 of 197 (28,4%)

Statistically significant differences in the carcinoma detection rate between the three groups of low, medium and high-volume prostates were evaluated using the chi-square test. The difference reached statistical significance when groups of patients with low and high-volume prostates were compared ( $p < 0,0065$ ).

When medium and high-volume prostates were compared, the difference in detection rate was very close to the statistical significance ( $p = 0,0521$ ), but the comparison of the PCa detection rate between the low-volume and medium-size prostates showed no statistical significance ( $p = 0,37$ ) (table 3).

Table 3. Comparison of cancer detection rates among the three groups of patients with different volumes of the prostate per the Chi-square test

	Chi-square	p value
Low vs. Medium	0,5661	0,4518
Low vs. High	7,416	0,0065
Medium vs. High	3,7718	0,0521

It should be noted that, in high-volume prostates, a lower number of more aggressive high-grade tumors (gleason score  $>6$ ) were detected than in low-volume prostates. We found a statistically significant difference in the detection of prostate cancer cases with a Gleason score  $>6$  when the results of the sextant biopsy between the low and high-volume glands were compared (2 vs. 9, Chi-square=4,0059,  $p<0,0453$ ).

It is generally agreed that systematic transrectal core biopsy can maximize the number of prostate cancers detected. This procedure also detects many clinically significant tumours that might otherwise be overlooked [26].

In our series of ultrasound-guided sextant core biopsies, the prostate cancer detection rate was 28.4%. The detection rate of prostate cancer reported in the literature varies between 22 and 36% among comparable groups of patients (elevated PSA and/or abnormal DRE findings) [5,13,16]. But higher detection rates (44 %) are also reported [23].

Some authors found that an inverse correlation existed between the rate of prostate cancer detected by sextant needle biopsy and the volume of the gland itself [8,29]. We observed a similar correlation in the data on the collective investigated in this study: the detection rate for the three groups of patients with low ( $\leq 50$ cc), medium (51-80cc) and high-volume prostates ( $>80$ cc) was 39,6% (21 of 53), 32,8% (19 of 58) and 18,6% (16 of 86), respectively. An analysis of the patients, who were subdivided into three groups according to prostate volume, showed that sextant biopsy had the highest PCa detection rate for prostates under 50cc, and the lowest rate  $>80$ cc ( $p<0,00651$ ). The detection rate was also significantly higher for glands under 81cc as opposed to prostates larger than 80cc ( $p<0,0015$ ). Surprisingly, we observed a relatively high detection rate ( $>30\%$ ) of prostate cancer in patients with a prostate volume of 51 to 80cc. One explanation for such a result might be the relatively high proportion of glands with suspicious DREs in our material as opposed to the published data on similar groups of patients (39,6% vs. 21,8%) [31]. It has also previously been demonstrated that the prostate cancer detection rate among men with elevated serum PSA was significantly higher in patients with abnormal DRE findings than in patients with normal prostates in the DRE [14,31]. At the same time, our results showed that a systematic, laterally directed sextant biopsy cannot be considered an optimal technique for very large prostates ( $>80$ cc) and that there is a need for more extensive biopsy protocols in such cases. Chen et al. suppose that increasing the number of cores compensates for an increased prostate size, but increases the risk of detecting insignificant small-volume and well differentiated tumors with a low clinical likelihood of progression [8]. In our material, we also found that a lower number of aggressive tumors (Gleason score

$>6$ ) were detected in high-volume prostates ( $>80$ cc) as opposed to low-volume ( $\leq 50$ cc) glands ( $p<0,0065$ ). In spite of this finding, we recommend the use of a more extensive protocol over the sextant biopsy protocol in cases of markedly enlarged prostates, and especially in young men with a life expectancy of more than 10 years.

We regarded the presence of HGPIN in biopsy specimens as an indication for a repeat sextant biopsy. Many authors recommend using biopsy protocols that include a systematic sextant biopsy of the prostate, and not just targeted biopsies from the regions where HGPIN was observed at the time of first biopsy [20]. After repeat sextant biopsy, we detected prostate cancer only in 13,8% (4 of 29) of HGPIN patients. In the literature, the cancer detection rate among the same group of patients after the initial biopsy varies between 22 and 73% [10,15,19,20]. A prostate cancer detection rate of up to 100% was also reported among HGPIN patients where the DRE also looked suspicious [4]. But in most of these reports, it is unclear how often systematic sextant biopsy was used. Hoedemaeker et al. reported a 32% PCa detection rate after repeat biopsy using systematic sextant biopsy techniques in 46 cases [15]. Unfortunately, the size of the biopsied prostates in this study was not documented. We assume that the discrepancies in detection rate found in our data versus the reported data may well be explained by the prevalence in our study of markedly enlarged prostates.

Our results showed that the laterally directed sextant biopsy, with an overall detection rate of as much as 28,4% and very low complications, is an effective method for detecting prostate cancer among suspected patients with obstructive voiding symptoms and markedly enlarged prostates. We consider extensive biopsy protocols as a more appropriate method for very large prostates ( $>80$ cc), especially in young men with a long life expectancy.

To increase the detection rate of prostate cancer among HGPIN patients, the number of biopsy cores should be increased in the repeat biopsy, because, according to our data, repeat sextant biopsies and TURP are of equally limited value in detecting prostate cancer in cases like these.

## REFERENCES

1. Applewhite J.C., Matlaga B.R., McCullough D.L. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population // J. Urol. – 2002. - N168. – P. 500-503.
2. Bostwick D.G. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies // Am. J. Surg. Pathol. – 1994. - N18. – P. 796-803.
3. Brawer M.K., Bigler S.A., Sohlberg O.E., Nagle M.D., Lange P.H. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy // Urology. – 1991. - N38. – P. 103-107.
4. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Col-

- pen D.E., Yuan J.J. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer // N. Eng. J. Med. – 1991. - N325. – P. 1156-1161.
5. Chan T.Y., Chan D.Y., Lecksell K., Stutzman R.E., Epstein J.I. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? // J. Urol. – 2001. - N166. – P. 2181-2184.
6. Chen M.E., Troncoso P., Johnston D., Tang K., Babaian J.R. Prostate cancer detection: relationship to prostate size // Urology. – 1999. - N53. – P. 764-768.
7. Damiano R., Autorino R., Perdoni S., De Sio M., Oliva A., Esposito C. et al. Are extended biopsies really necessary to improve prostate cancer detection? // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2003. - N6. – P. 250-255.
8. Davidson D., Bostwick D.G., Qian J., Wollan P.C., Oesterling J.E., Rudders R.A. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies // J Urol. – 1995. - N154. – P. 1295-1299.
9. Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography // J. Urol. – 1994. - N152. – P. 1520-1525.
10. Garber S.J., Goldenberg S.L., Cooperberg P.L., Wong A.D., Bilby J.H., Mathieson J.R. Systematic transrectal biopsy of the prostate // Can. Ass. Radiol. J. – 1994. - N45. – P. 387-390.
11. Hammerer P., Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation // J. Urol. – 1994. - N151 – P. 99-102.
12. Jimbo H., Totsuka Y., Mashimo T., Umeyama T., Uehara H., Sinozaki T. Investigation of ultrasound guided systematic biopsy of the prostate // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. – 1994. - N85. – P. 964-967.
13. Keetch D.W., Humphrey P., Stahl D., Smith D.S., Catalona W.J. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate // J Urol. – 1995. - N154. - P. 347-351.
14. Langer J.E., Rovner E.S., Coleman B.G., Yin D., Arger P.H., Malkowicz S.B. et al. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy // J. Urol. – 1996. - N155. – P. 228-231.
15. McNeal J.E., Bostwick D.G. Intraepithelial dysplasia: a premalignant lesion of the prostate // Hum. Pathol. – 1986. - N17. – P. 64-71.
16. Morote J., Encabo G., Lopez M., de Torres I.M. Influence of high grade prostatic intra-epithelial neoplasia on total and percentage free serum prostatic specific antigen // BJU Int. – 1999. - N84. – P. 657-660.
17. Slonim S.M., Cuttino J.T., Johnson C.J., Yankaskas B.C., Smith J.J. 3<sup>rd</sup>, Silverman M.L. et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: value of random transrectal sonographically guided biopsies // AJR. – 1993. - N161. – P. 1003-1006.
18. Uzzo R.G., Wei J.T., Waldbaum R.S., Perlmutter A.P., Byrne J.C., Vaughan E.D.Jr. The influence of prostate size on cancer detection // Urology. – 1995. - N46. – P. 831-836.
19. Weinstein M.H., Epstein J.I. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // Hum. Path. – 1993. - N24. – P. 624-629.
20. Zigeuner R., Schips L., Lipsky K., Auprich M., Salfellner M., Rehak P. et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies // Urology. – 2003. - N62. – P. 883-887.

## SUMMARY

### PROSTATE CANCER DETECTION RATE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE VOIDING SYMPTOMS BY SEXTANT BIOPSY: PRELIMINARY RESULTS

**Kiknavelidze K., Tsintsadze O., Goguadze M., Pertia A., Managadze L.**

*National Center of Urology, Tbilisi, Georgia*

To evaluate the effectiveness of a laterally directed sextant biopsy in the group of high volume prostate patients with obstructive voiding symptoms and suspected of prostate cancer. Biopsy was performed in 197 men (age: median 63 years, range 47 to 82 years) because of elevated PSA and/or abnormality in digital rectal examinations (DRE). In most cases, a markedly enlarged prostate was noted: the mean prostate volume was 79,9±38,5cc, and in 73% of the cases, the volume of the prostate was >50cc. Prostate cancer was diagnosed in 56 of 197 cases (28,4%). The prostate cancer detection rate among patients with a prostate volume of ≤50cc (low volume), 51 to 80cc (intermediate volume) and >80cc (high volume) were 39,6%, 32,8% and 18,6%, respectively. Our results showed that the laterally directed sextant biopsy with the overall detection rate as high as 28,4% and very low complications is an effective method for the detection of prostate cancer among the suspected patients with obstructive voiding symptoms and markedly enlarged prostates.

**Key words:** sextant biopsy, prostate cancer, prostate cancer detection, high volume prostate.

## РЕЗЮМЕ

### ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ РАКА ПРОСТАТЫ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ АКТА МОЧЕИСПУСКАНИЯ С ПОМОЩЬЮ СЕКСТАНТ БИОПСИИ: ПЕРВИЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Кикнавелидзе К.Г., Цинцадзе О.В., Гогуадзе М.О., Пертия А.Р., Манагадзе Л.Г.**

*Национальный центр урологии им. А.П. Цулукидзе*

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности стандартной секстант биопсии при различной степени увеличения предстательной железы для выявления рака предстательной железы у мужчин, обратившихся к урологу с жалобами на мочеиспускание.

Латерально направленной секстант биопсии подверглись 197 мужчин в возрасте от 47 до 82 лет, (средний возраст 63 года) с повышенным простат-специфическим антигеном и/или подозрительными результатами пальцевого ректального исследования простаты. В большинстве случаев отмечалось наличие значительно увеличенной предстательной железы: средний объем 79,9±38,5мл.

Диагноз рака простаты был поставлен в 56 из 197 случаев (28,4%). Выявляемость рака простаты среди больных с объемом простаты ≤50мл, 51-80мл и >80мл составила 39,6%, 32,8% и 18,6%, соответственно. Результаты наших исследо-

ваний показывают, что латерально направленная секстант биопсия является эффективным методом выявления рака про-

статы у больных с нарушением акта мочеиспускания и подозрением на наличие малигнизации.

*Научная публикация*

## ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОСАРКОМЫ КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Шанидзе Г.С., Миндадзе А.А., Калмахелидзе Р.А., Квливидзе Е.Г., Квирикашвили Т.О.

*Онкологический национальный центр Грузии им. проф. А.Р. Гвамичава*

Лимфосаркома является злокачественной опухолью, которая образуется из лимфоидной ткани, с широким спектром клинических проявлений, неоднородным течением и прогнозом.

Согласно литературным данным в большинстве развитых странах из всех больных злокачественными опухолями число детей больных лимфосаркомой составляет 7-15% и по частоте заболеваемости занимает третье место после лейкоза и опухолей центральной нервной системы [1-3,6,8,10,11]. Лимфосаркома брюшной полости одна из частых локализаций и по данным некоторых авторов составляет от 36% до 53% всех локализаций [4,7,10]. Условно выделяют 2 формы абдоминальной локализации лимфосаркомы: повреждения лимфатических узлов и кишечного тракта [4,5].

Сложность ранней диагностики, низкая онкологическая настороженность родителей и медицинского персонала, симуляция хирургических и терапевтических патологий клинической симптоматики лимфосаркомы обуславливают запоздалое обращение детей в специализированные онкологические учреждения, что создает сложности в своевременном установлении диагноза.

В зависимости от локализации и стадии лимфосаркомы кишечного тракта, решается вопрос хирургического вмешательства и интенсивности химиотерапии. Предпочтение в большинстве случаев отдается лечению хирургическим методом, однако по сей день не разработаны тактика и объем оперативного вмешательства в каждом индивидуальном случае в отдельности; до конца не определена стратегия проведения химиотерапии; неоднозначно также мнение о применении лучевой терапии.

При лимфосаркомке кишок, в случаях рецидива заболевания, неэффективности менее интенсивной программы полихимиотерапии, а также резистентности в отно-

шении опухолевых клеток, схема лечения должна быть заменена и следует проводить более интенсивную полихимиотерапию. При лимфосаркомке кишок проведение полихимиотерапии на первом этапе лечения не рекомендуется, так как вызывает осложнения с острой хирургической ситуацией (перфорация кишки с последующим развитием перитонита), что обуславливает быстрый лизис опухолевого процесса [2,7]. Вышеизложенное ставит перед необходимостью изучения ряда вопросов.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения лимфосаркомы кишечного тракта в детском возрасте в каждом индивидуальном случае в отдельности посредством определения роли хирургического вмешательства в лечении этой патологии, необходимости проведения химиотерапии, ее интенсивности и сроков, а также необходимости проведения лучевой терапии.

**Материал и методы.** Нами изучались истории болезни 25-и детей, больных с 1980 по 2006 гг. первичной лимфосаркомой кишок, в возрасте от 2 до 7 лет, поступивших в детское отделение Онкологического национального центра. Из них девочек было 10, мальчиков – 15.

В большинстве случаев у детей, больных лимфосаркомой кишок отмечалось острое начало и высокая частота хирургического вмешательства еще до обращения в специализированную онкологическую клинику, в большинстве случаев, с диагнозом непроходимости кишки разного генеза (обтурация, инвагинация, механическое давление) и “острый живот” (аппендицит).

Для установления диагноза лимфосаркомы кишок информативным методом по сей день считается рентгеноконтрастное исследование кишечного тракта. Для более точной топографии опухолевого процесса, оценки эффективности специального лечения и осуществ-



ления динамического контроля после полной ремиссии, полученной в результате лечения, проводилось ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование. Лучевые и эндоскопические методы исследования использовались как вспомогательные в случае наличия показаний.

Для уточнения диагноза проводили трансперитонеальную, пункционную, аспирационную биопсию опухолевого образования для морфологического исследования.

**Результаты и их обсуждение.** Всем больным детям с диагнозом лимфосаркомы кишок, которые находились под нашим наблюдением, проведено оперативное вмешательство без предоперационного специального лечения (химиотерапия, лучевая терапия). До поступления в нашу клинику 14-и (56,0%) детям были выполнены операции в других больницах, в основном, с диагнозом “острого” живота, ввиду неправильно поставленного диагноза.

Правосторонняя гемиколэктомия проведена 15-и (60,0%) больным, резекция илеоцекального угла с дистальной частью тонкой кишки – 8-и (32,0%), резекция тонкой кишки – 2-м (8,0%) больным, (1-му с резекцией сальника).

Послеоперационное хирургическое осложнение отмечалось у 2-х (8,0%) больных, что проявилось в непроходимости из-за спаек кишки, поэтому проведена повторная операция - релапаротомия, ликвидация непроходимости.

23-м больным из 25-и прооперированных в послеоперационном периоде проведена полихимиотерапия по программе ACOP: 1) адриамицин или рубомицин – 30 мг/м<sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю; 2) циклофосфан – 600 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1 раз в неделю; 3) винкристин (онковин) – 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в, 1 раз в неделю; 4) преднизолон – 40 мг/м<sup>2</sup> в сутки, ежедневно 4-6 недель, с постепенным уменьшением дозы. Отмечено 2 летальных исхода, 1 (4,0%) из них был с лимфоцитным вариантом лимфосаркомы слепой кишки, после правосторонней гемиколэктомии; второй - с лимфосаркомой лимфобластического варианта слепой кишки, после экономической резекции кишки). Этим детям в послеоперационном периоде специального лечения не проводилось, так как они в нашу клинику поступили в тяжелом состоянии, с рецидивом лимфосаркомы, с генерализированной ее формой. Родители отказались от предложенного специального лечения (полихимиотерапии) и дети были выписаны из стационара и им проводилось симптоматическое лечение без проведения полихимиотерапии. У одного больного из 23-х с диагнозом лимфобластического варианта лимфосаркомы слепой кишки в послеоперационном (правосторонняя гемиколэктомия) периоде после 2-х курсов полихимиотерапии по программе ACOP развился

рецидив заболевания. Предполагалось продолжение лечения по программе OMDV. Однако, больной умер спустя месяц после полихимиотерапии по причине опухолевой интоксикации.

Лучевая терапия в области брюшной полости, в комплексе с другим лечением, в послеоперационном периоде проведена 11-и (44,0%) больным. Родители других 11-ти детей отказались от лучевой терапии. В обоих случаях эффективность лечения была одинаковой, поэтому при лимфосаркоме желудочно-кишечного тракта проведение лучевой терапии в комплексном лечении считаем нецелесообразным.

В связи со стадийностью опухолевого процесса облучалась правая сторона (II стадия – 6 детей) или вся брюшная полость (III стадия – 5 детей) с экранизацией печени, почек и спинного мозга. Детям с III стадией лимфосаркомы проводили также облучение головного мозга с целью профилактики метастазирования.

Одноразовая очаговая доза составила от 1,5 до 2 Грей, 5-и детям проводили разделенный фракционный режим в 2 сеанса.

Осложнения лучевой терапии, в основном, проявлялись в тошноте, рвоте, боли в области живота, диарее и анемичном синдроме.

В наших исследованиях 23-м (92,9%) детям с диагнозом лимфосаркомы кишок, в послеоперационном периоде провели полихимиотерапию программой ACOP. По этой схеме в послеоперационном периоде 13-и (56,5%) больным провели 8 курсов профилактической полихимиотерапии, с интервалом в один месяц, а затем полтора и два месяца; 9-и (39,1%) больным провели 6 курсов по этой же схеме с аналогичным интервалом. У 1-го (4,3%) больного после проведения 2-х курсов полихимиотерапии по этой программе развился рецидив заболевания в брюшной полости. Развитие метастатического процесса не отмечено ни у одного больного. На основании анализа результатов лечения можно заключить, что после радикальной операции лимфосаркомы кишок следует проводить 6-8 курсов профилактической полихимиотерапии по программе ACOP, в среднем, в течение 1,5 года. Эффективность лечения оценивалась в последующие 2 года после окончания комплексной терапии. Результаты показали, что все 22 пациента живы, практически здоровы и дееспособны. Для профилактического исследования пациенты должны обращаться в нашу клинику в течение 1 года один раз в 3-и месяца, а на следующий год раз в 6 месяцев.

Побочные явления полихимиотерапии при лечении программой ACOP выявились в 19 (82,6%) случаях. Чаще обнаруживается гематологическая интоксикация: лей-

копения, гранулоцитопения и тромбоцитопения, в нашем случае - у 16 (69,6%) больных. У 1-го больного отмечался геморрагический цистит.

Анализ результатов проведенного нами исследования выявил, что хирургическое вмешательство является методом выбора при лечении детей с этой патологией и влияет положительно на исход заболевания.

Масштаб операции (гемиколэктомия, экономическая резекция кишки в рамках здоровой ткани) не влияет на общий результат при комбинированном лечении лимфосаркомы кишок.

Открытым остается вопрос эффективности интенсивной программы полихимиотерапии у неоперированных (иноперабельные случаи) детей при лимфосаркоме кишок и риск перфорации стенки кишки.

На общий результат лечения лимфосаркомы кишок также не влияет лучевая терапия.

Анализ результатов специального лечения у детей показал, что среди лимфосарком брюшной полости поражение кишок считается прогностически благоприятной локализацией, по сравнению с лимфосаркомой лимфатических узлов брюшной полости. При данной патологии возможно выздоровление в результате хирургического лечения в сочетании с рациональной программой АСОП в 88,0% случаях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования у детей. // Мат. II съезда дет. онкол. и гематол. России, 4-6 июня 2001 г. - Р-на-Д. - С. 22.
2. Гордина Г.А. Индуктивная полихимиотерапия лимфосаркомы у детей Автореф. дисс... канд. мед. наук. – 1983. – 121 с.
3. Грушина Т.И., Киселев А.В. Магнитные поля в лечении частичной спаечной кишечной непроходимости у детей с неходжкинскими лимфомами (НХЛ). // Мат. II съезда дет. онкол. и гематол. России, 4-6 июня 2001 г. - Р-на-Д. - С. 52.
4. Ермаков Е.С. Клинические формы лимфосаркомы у детей // Ж. педиатрия. – 1986. - N8. - С. 32-34.
5. Кольгин Б.А., Никитин А.И. Неходжкинские лимфомы с абдоминальной локализацией у детей // Ж. Вопр. онкол. – 1987. - т. 33. - N6. - С. 67-70.
6. Furundarena J.R., Martinez B.D., Navarro E. et.al. Lymphoma non-Hodgkin's infantile // Sangre. – 1991. – N 36(3). - P. 193-196.
7. Muller-Wehrich St., Henze G., Schwarze E.W. et.al.. Childhood non-Hodgkin's lymphoma: strategies for diagnosis and therapy // Monogr. Peadiet. – 1986. - vol. 18. - P. 167- 186.
8. Murphy S.B. Childhood non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. – 1978. - N299. – P. 1446- 1448.
9. Nakada K., Nakada M., Wakisaka M., Kitagawa H. Experience with intraabdominal NHL: role of surgery. – 1982. - Art.P-70. - P. 404.
10. Sandlund J.T., Downing J.R., Crist W.M. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood // The New Engl. J. Med. – 1996. –

N 334(19). – P. 1238-1248.

11. Smith S.D., Rubin Ch.M. Horvath A. et.al. Non-Hodgkin's lymphoma in children // Seminars in Oncology. – 1990. – N 17(1). - P. 113-119.

## SUMMARY

### TREATMENT OF ABDOMINAL LYMPHOSARCOMA IN CHILDREN

**Shanidze G., Mindadze A., Kalmakhelidze R., Kvlividze E., Kvirikashvili T.**

*National Cancer Center, Tbilisi, Georgia*

Gastrointestinal tract and abdominal lymph nodes are common sites for development of lymphosarcomas in children (36-53% of all lymphomas). Lymphosarcoma is a malignant tumor developed from the lymphoid tissue and characterized with broad spectrum of clinical manifestations, inhomogeneous course of the disease and prognosis.

25 (24,0% of all abdominal lymphosarcomas) patients with intestinal lymphosarcoma admitted to the childhood tumors department of the National Cancer Center of Georgia from 1980 to 2006.

One of the most informative diagnostic methods for this disease is X-ray examination. Ultrasound and CT are leading investigating methods giving us possibility to determine topography of the tumour as well as to evaluate efficiency of the specific treatment and carry out a dynamic control of the patients after the complete remission.

In all patients with intestinal lymphosarcomas surgical treatment without any preoperative specific therapy (chemotherapy, radiotherapy) has been carried out.

Analysis of the specific treatment results obtained has shown that intestinal lymphosarcoma is the disease with worse prognosis in comparison with abdominal lymph nodes lymphosarcoma. It has been ascertained that in 88,0% of abdominal lymph node damages complete cure can be achieved using surgery and rational program of АСОP chemotherapy.

**Key words:** intestinal lymphosarcoma, prognosis, surgery, АСОP chemotherapy.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОСАРКОМЫ КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

**Шанидзе Г.С., Миндадзе А.А., Калмахелидзе Р.А., Квливидзе Е.Г., Квирикашвили Т.О.**

*Онкологический национальный центр Грузии им. проф. А.Р. Гвамичава*

Лимфосаркома является злокачественной опухолью, которая развивается из лимфоидной ткани, с широким спектром клинических выявлений, неоднородным течением и прогнозом.



Лимфосаркома брюшной полости одна из частых локализаций и по данным литературы составляет от 36% до 53% всех локализаций. Условно выделяют 2 формы абдоминальной локализации лимфосаркомы: лимфатических узлов и кишечного тракта.

С 1980 по 2006 гг. в детском отделении ОНЦ им. проф. А.Р. Гвамичава первичная лимфосаркома кишок отмечалась у 25-и больных, что составило 24% всех форм лимфосарком брюшной полости.

Одним из информативных методов диагностики лимфосаркомы кишок считается рентгеноконтрастное исследование кишечного тракта. Ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование дает возможность определить точную топографию опухолевого процесса и является основным методом исследования для оценки эффективности спе-

циального лечения и динамического контроля после полной ремиссии.

Всем больным с диагнозом лимфосаркомы кишок, которые находились под нашим наблюдением, проведено оперативное лечение без предоперационного специального лечения (химиотерапия, лучевая терапия).

Анализ результатов специального лечения у детей показал, что среди лимфосарком брюшной полости поражение кишок считается прогностически благоприятной локализацией, по сравнению с лимфосаркомой лимфатических узлов брюшной полости. При данной патологии возможно выздоровление в результате хирургического лечения в сочетании с рациональной программой АСОР, на нашем материале - в 88,0% случаях.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.Р. Цалугелашвили*

*Научная публикация*

## **ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ЧАСТОТУ РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ**

**Гвиниашвили Д.Л., Мардалишвили К.М.**

*Онкологический национальный центр им. проф. А.Р. Гвамичава, Тбилиси*

Рак органов полости рта относится к числу злокачественных новообразований, которые характеризуются высокой частотой метастазирования в регионарные лимфатические узлы. По данным разных авторов частота регионарного метастазирования колеблется в пределах от 40% до 83% [1,5,6].

Авторами установлено, что появление регионарных метастазов резко ухудшает течение заболевания и существенно снижает показатели выживаемости больных [2,8,9]. В правдивости этих данных нас убеждают собственные наблюдения отдаленных результатов лечения. При наличии регионарных метастазов прогноз почти в три раза хуже, чем у больных при их отсутствии. Важное значение при этом имеет не только наличие метастазов, но и их локализация, количество и размеры.

В литературе часто встречаются сведения о том, что частоту регионарного метастазирования во многом определяют некоторые особенности клинического проявления заболевания. К ним относятся локализация и распространенность опухолевого процесса, форма

роста опухоли и инфильтрация окружающих тканей. Кроме того, не до конца установлено значение таких факторов, как возраст и пол больного, размеры и изъязвление опухоли, наличие болевого симптома, время, прошедшее с момента появления первых признаков заболевания до начала лечения и т.д. [3,4,7,10].

По сей день не установлена информативность перечисленных признаков и их взаимосвязи. Вышеизложенное указывает на актуальность проблемы и решение ее, несомненно, послужит адекватному определению лечебной тактики и прогнозированию заболевания в каждом конкретном случае.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось определение влияния различных клинических признаков на частоту регионарного метастазирования.

**Материал и методы.** Для решения поставленной задачи нами детально проанализированы данные 478-и пациентов, которые находились на стационарном лече-

нии в Онкологическом научном центре Грузии в 1985-2002 гг. по поводу плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта. Среди них мужчин было 417, женщин - 61. Возраст больных варьировал в пределах 51-70 лет. Чаще встречались больные (382) с распространенными формами заболевания. Первичной опухолью были поражены язык в 284-х случаях, дно полости рта - в 140-а, альвеолярный отросток нижней челюсти - в 36-и и щека - в 18-и случаях. Размер первичной опухоли до 2-х сантиметров (T1) выявлен у 103-х пациентов, в пределах 2-4 сантиметров (T2) - у 184-х и более 4-х сантиметров (T3) - у 136-и больных.

Экзофитный рост опухоли нами диагностирован в 81-м случае, эндофитный - в 319-и и смешанный тип роста в 78-и случаях. Изъязвление опухоли отмечалось в 368-и случаях, распространение заболевания за среднюю линию - в 195-и случаях. Болевой симптом в проекции опухоли был выявлен у 308-и пациентов.

Все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 311 больных, у которых при поступлении в клинику были выявлены регионарные метастазы. Во вторую группу вошли 167 пациентов, у которых регионарные метастазы клинически не определялись. В обеих группах были проанализированы более 15 анамнестических данных и клинических проявлений опухоли.

Полученные в результате исследования данные обработаны статистическим методом с использованием t критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Нами было изучено влияние продолжительности периода, прошедшего с момента выявления первых признаков опухоли до начала лечения, на частоту возникновения регионарных мета-

стазов. При длительности анамнеза менее 6-и месяцев процентный показатель регионарного метастазирования составил 63,8%, при 6-12-и месяцах - 66,5% и при анамнезе более 12-и месяцев - 69,2%. Несмотря на то, что наряду с ростом продолжительности анамнеза растет и процентный показатель регионарного метастазирования, разница между этими показателями статистически оказалась недостоверной ( $p > 0,05$ ).

Выявить прямую зависимость между регионарным метастазированием и процессами, предшествующими возникновению опухоли (наличие в анамнезе травмы, предраковых и фоновых процессов) на нашем материале не удалось.

Аналогичные результаты получены нами при определении влияния возраста и пола больных на прогноз заболевания, в том числе и на возникновение регионарных метастазов.

Изучение влияния локализации первичной опухоли на частоту регионарного метастазирования выявило, что наиболее часто они диагностируются у больных с поражением слизистой оболочки языка и щеки. Однако, статистически значимой зависимости между этими показателями и регионарным метастазированием не выявлено ( $p > 0,05$ ). Не выявлено также статистически значимой зависимости между частотой регионарного метастазирования и изъязвлением опухоли. Этот клинический признак отмечался в 66,3% случаев и отсутствовал в 60,9%.

Несомненный интерес представляет вопрос о зависимости частоты регионарного метастазирования от размеров первичной опухоли (по TNM классификации соответствует символу - T). Эти данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели частоты регионарного метастазирования в зависимости от размеров первичной опухоли

Размеры первичной опухоли	Количество больных	Наличие регионарных метастазов		Отсутствие регионарных метастазов	
		абс.	%	абс.	%
до 2-х см	103	31	30,1	72	69,9
в пределах 2-4-х см	184	125	67,9	59	32,1
более 4-х см	136	121	88,9	15	11,1
не известны	55	34	-	21	-
Всего	478	311	65,1	167	34,9

Результаты исследования показали, что увеличение размеров первичной опухоли пропорционально росту числа регионарных метастазов. По нашим данным, при размере опухоли до 2-х см, процентный показатель регионарного метастазирования составил 30,1%, при размере опухоли от 2 до 4 см он увеличился до 67,9%, а при размере опухоли более 4-х см составил 88,9%. Раз-

ница между данными трех групп статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Значимым прогностическим фактором, влияющим на частоту регионарного метастазирования, по нашим данным, оказалось количество пораженных опухолью соседних органов полости рта (таблица 2).

Таблица 2. Показатели частоты регионарного метастазирования в зависимости от количества пораженных органов полости рта

Количество пораженных органов	Количество больных	Наличие регионарных метастазов		Отсутствие регионарных метастазов	
		абс.	%		абс.
1 орган	158	65	41,1	93	58,9
2 органа	175	123	70,3	52	29,7
3 органа	135	114	84,4	21	15,6
4 и более органов	10	9	90,0	1	10,0
Всего	478	311	65,1	167	34,9

Из представленных в таблице данных явствует, что наряду с увеличением количества пораженных опухолью органов полости рта динамически возрастает и частота регионарного метастазирования. Если при поражении опухолью одного органа этот показатель не превышал 42%, то при распространении опухоли на 3-и и более органов полости рта, он достигал 90%.

Разница между этими показателями статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Аналогичную динамику выявил анализ частоты возникновения регионарных метастазов в зависимости от поражения опухолью различных анатомических отделов полости рта (таблица 3).

Таблица 3. Показатели частоты регионарного метастазирования в зависимости от поражения опухолью различных анатомических отделов полости рта

Локализация опухоли	Количество больных	Наличие регионарных метастазов		Отсутствие регионарных метастазов	
		абс.	%		абс.
передняя треть	46	9	19,6	37	80,4
средняя треть	74	34	45,9	40	54,1
задняя треть	156	125	80,1	31	19,9
передне-средняя	53	18	34,0	35	66,0
средне-задняя	98	82	83,7	16	16,3
все трети	51	43	84,3	8	15,7
Всего	478	311	65,1	167	34,9

Наиболее низкий процентный показатель регионарного метастазирования выявлен при локализации опухоли в передней трети полости рта (19,6%). Указанный показатель резко возрастает при распространении опухоли на задние отделы полости рта. Разница между этими показателями

статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Нами выявлено, что большое значение для прогноза метастазирования имеет форма роста опухоли. Данные о влиянии этого фактора на возникновение регионарных метастазов представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели частоты регионарного метастазирования в зависимости от формы роста опухоли

Форма роста опухоли	Количество больных	Наличие регионарных метастазов		Отсутствие регионарных метастазов	
		абс.	%		абс.
экзофитная	81	35	43,2	46	56,8
эндофитная	319	243	76,2	76	23,8
смешанная	78	33	42,3	45	57,7
Всего	478	311	65,1	167	34,9

Наиболее высокий процентный показатель регионарного метастазирования отмечается при эндофитной форме роста опухоли (76,2%), а при остальных двух формах роста опухоли он не превышает 44%. Разница между этими показателями статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

В литературе часто дискутируется вопрос о влиянии болевого симптома на частоту возникновения регионарных метастазов [1,4]. Нами установлена статистически значимая зависимость между этими показателями (таблица 5).

Таблица 5. Показатели частоты регионарного метастазирования в зависимости от наличия болевого симптома

Наличие болевого симптома	Количество больных	Наличие регионарных метастазов		Отсутствие регионарных метастазов	
		абс.	%		абс.
есть	308	237	76,9	71	23,1
нет	170	74	43,5	96	56,5
Всего	478	311	65,1	167	34,9

При наличии болевого симптома регионарные метастазы наблюдаются в 76,9%, а при его отсутствии этот показатель составляет лишь 43,5%.

Таким образом, завершая детальный однофакторный анализ влияния клинических признаков рака слизистой оболочки полости рта на частоту регионарного метастазирования, следует заключить, что к прогностически значимым признакам относятся размеры первичной опухоли, форма ее роста, распространение новообразования на соседние органы полости рта, число отделов пораженных опухолью и наличие болевого симптома.

По результатам нашего исследования на частоту возникновения регионарных метастазов такие клинические признаки, как возраст и пол больных, наличие изъязвления опухоли, сроки ее существования и фоновые процессы предшествующие возникновению опухоли, существенного влияния не оказывают.

Обработка полученной информации с применением современных методов математического анализа и учетом морфологического строения опухоли позволит разработать метод индивидуального прогнозирования возникновения регионарных метастазов индивидуально для каждого больного, страдающего раком слизистой оболочки полости рта, что существенно улучшит непосредственные и отдаленные результаты лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. - М.: "Медицина". - 2003.
2. Соловьев М.М. Рак слизистой оболочки полости рта и языка (резервы улучшения результатов лечения) // Практическая онкология. - 2003. - том 4. - N1. - С. 31-37.
3. Зимина Н.А. Клинико-морфологические особенности первичной опухоли и регионарных лимфотических узлов в прогнозе лечения рака органов полости рта: Автореф. - 1998.
4. Матякин Е.Г. Метастазирование плоскоклеточного рака органов полости рта // Практическая онкология. - 2005. - том 5. - N2. - С. 16-19.
5. Laramore G.E., Coltrera M.D., Karen J.H. Tumors of head and neck. - Clinical oncology 8<sup>th</sup> ed. - Ed. Rubin Philadelphia: W.B. Saunders company. - 2001.- P. 405-461.
6. Lefebure J.L., Lartigan E., Kara A., Sarini J. Oral cavity, Pharynx and Larynx Cancer. - Prognostic Factors in Cancer 2ed. - Ed. Gospodarowicz M.K. et al. - New York: A John Wiley and sons. - 2001. - P. 151-166.
7. Urist M.M., O'Brien C.J., Soong S.J. et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors // Am. J. Surg. - 1997. - N 154(4). - P. 411-414.
8. Hirshberg A., Leibovich P., Buchner A. Metastases of the oral cancer: analysis of 186 cases // J. Oral. Pathol. Med. - 1999. - N 22(9). - P. 385-90.
9. Bailey B.J., Calhoun K.H. Head and neck surgery. - 3rd ed. - Philadelphia, PA: Lippincott-Raven. - 2002.
10. Klotch D.W., Muro-Cacho C., Gal T.J. Factors affecting survival for floor-of-mouth carcinoma // Otolaryngol Head Neck Surg. - 2000. - N 122(4). - P. 495-8.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF CLINICAL FEATURES OF ORAL CANCER ON INCIDENCE OF REGIONAL METASTASIS

Ghviniashvili D., Mardaleishvili K.

*Head and Neck Surgery Department, National Cancer Center of Georgia*

The regional metastasis has a high frequency in oral cancer and significantly influences the prognosis of this disease. It is known that some clinical features determine the incidence of regional metastasis. Accordingly, the study of these features represents an important issue in the improving the results of the treatment. The aim of our study was the evaluation of different clinical features in relation to the regional metastasis. The study group was composed by 478 patients. It was revealed that the patient's sex, age, period of tumor existence, tumor ulceration and the pre-cancer diseases doesn't influence the incidence of regional involvement. It was found

that the primary tumor sizes, the pattern of growth, invasion in surrounding tissues, number of involved anatomical regions and the pain symptom are significant clinical features of regional metastasis. The statistical evaluation of received results, along with the consideration of pathology criteria will allow (in the framework of future study) to work out of individual prognosing method for development of regional metastasis in oral cancer.

**Key words:** oral cancer, regional metastasis, clinical features, prognosis.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА НА ЧАСТОТУ РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Гвინиашвили Д.Л., Мардалишвили К.М.

*Онкологический национальный центр им. проф. А.Р. Гвамишави*

Рак органов полости рта характеризуется высокой частотой регионарного метастазирования. Наличие метастаз существенно снижает показатели выживаемости больных. Частоту

регионарного метастазирования во многом определяют некоторые особенности клинического проявления заболевания. Целью нашего исследования явилось определение влияния различных клинических признаков на частоту регионарного метастазирования. Нами детально проанализированы данные 478-и пациентов. По результатам нашего исследования прогностически значимыми признаками, влияющими на частоту возникновения регионарных метастазов, относятся размеры первичной опухоли, форма ее роста, распространение новообразования на соседние органы полости рта, число отделов пораженных опухолью и наличие болевого симптома.

*Рецензент: д.м.н., проф. И.Д. Бакрадзе*

*Научная публикация*

## ВОЗМОЖНОСТИ КОЛЬПОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНО-МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ткешелашвили<sup>1</sup> Б.Д., Джугели<sup>1</sup> М.К., Букия<sup>2</sup> Т.Ш., Кинтрая<sup>3</sup> Н.П., Кереселидзе<sup>4</sup> М.Д.

<sup>1</sup> Медицинский центр Д. Татишвили; <sup>2</sup> Грузинская государственная медицинская академия; <sup>3</sup> НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава; <sup>4</sup> ООО "Цито"

Воспалительные заболевания влагалища и шейки матки занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии [9,11,12]. Этиологическими факторами воспалительных изменений могут быть как условно-патогенные, так и патогенные микроорганизмы, в том числе инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) [2,6,15,16]. Внутриклеточные патогены-хламидии и микоплазмы часто вызывают самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, послеродовой эндометрит, несвоевременное излитие околоплодных вод, внутриутробное инфицирование плода [10]. Качественная, ранняя и экономичная диагностика ИППП, в том числе внутриклеточных инфекций (ВКИ) - важнейшая проблема практической медицины [3,4]. На сегодняшний день диагностика ИППП проводится такими методами исследования, как ПЦР, ПИФ и культуральный метод, которые являются "золотым стандартом", однако требуют достаточного времени и дорогостоящего современного оснащения [7,13,14]. Не существует метода исследования, позволяющего одновременно определить спектр инфекций, вызывающих воспалительные изменения влагалища и шейки матки [5,8].

В связи с этим, определенный интерес представляет наш опыт применения кольпоскопического обследования шейки матки с целью выявления специфических изменений характерных для ВКИ.

Целью исследования явилась оценка возможности кольпоскопии в диагностике цервикальной хламидийно-микоплазменной инфекции.

**Материал и методы.** Обследованы 952 женщины в возрасте от 16 до 67 лет, обратившихся в клинику по поводу различных жалоб для обследования и уточнения диагноза. Критериями включения были: наличие клинических симптомов гинекологических заболеваний в момент включения; пациенты, которым ранее не проводилась диагностика ИППП "золотым стандартом"; пациенты, которым не проводилось лечение антибиотиками (макролиты, тетрациклины, хинолоны) в течение последних 6-и месяцев.

Критериями исключения были: отказ от дальнейшего обследования; аллергия на йод и уксусную кислоту; эктопия цилиндрического эпителия, занимающая минимум 2/3 эктоцервикса.



Сбор данных (стандартная карта обследования) проводился до обследования (проспективное исследование) после предварительного ознакомления с целью, задачами, методами исследования и получения устного согласия. На первом этапе исследования, после проведения расширенной цветочувствительной кольпоскопии, были выделены 2 группы: I - основная группа - 805 пациентов, у которых обнаружены характерные для ВКИ кольпоскопические признаки (“сосудистые звездочки”; лимфатические фолликулы -единичные, сгруппированные, возвышенные над поверхностью эктоцервикса, находящиеся на зоне превращения или на многослойном плоском эпителии); II - контрольная группа - 147 пациентов, у которых вышеуказанные признаки ВКИ не были обнаружены.

На II этапе исследования пациентам обеих групп было проведено обследование цервикальных мазков методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) для определения антигенов *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. При обнаружении антигенов микоплазм и уреаплазм проводили культуральное исследование цервикального мазка. Соответствующими формулами вычислены чувствительность (Se), специфичность (Sp), индекс диагностической эффективности (De) метода кольпоскопии при выявлении специфических изменений шейки матки, вызванных ВКИ.

**Результаты и их обсуждение.** В I группе из 805-и случаев возвышенные над поверхностью эктоцервикса единичные фолликулы были обнаружены в 344-х (42,7%) случаях, сгруппированные – в 381-ом случае (47,3%), сосудистые звездочки – в 80-и случаях (9,9%), из них в 32-х случаях (4%) сосудистые звездочки были обнаружены вместе с фолликулами.

Методом ПИФ антиген хламидии обнаружен в 225-и случаях (≈28%) антиген уреаплазмы в 361-ом случае (≈45%), антиген микоплазмы в 190 случаях (≈24%), в 57-и случаях (≈7%) антигены хламидии и уреаплазмы, в 23-х (2,86%) - антигены хламидии и микоплазмы, а в 19-и (≈2,36%) - антигены уреаплазмы и микоплазмы.

В 29-и случаях антигены ВКИ не были обнаружены (ложноположительные результаты), в 776-и случаях предположение о наличии ВКИ было подтверждено положительными результатами ПИФ анализа.

В I группе в 532-х случаях (361+190-19) методом ПИФ был выявлен антиген из семейства микоплазм (66%).

В 367-и случаях был произведен бактериологический анализ цервикального мазка (культуральный метод).

В 355-и случаях был подтвержден поставленный методом ПИФ диагноз, в 12-и случаях диагноз не подтвердился.

Во II группе, где не были обнаружены кольпоскопические признаки ВКИ (147 пациентов), методом ПИФ антиген хламидии обнаружен в 7-и случаях (4,8%), антиген уреаплазмы – в 17-и случаях (11,6%) а микоплазмы – в 12-и случаях (8,2%). Всего в 36-и случаях (24,5%) наличие ВКИ было установлено при отрицательном результате кольпоскопии (ложноотрицательный результат).

В 29-и случаях методом ПИФ был выявлен антиген из семейства микоплазм. В 25-и случаях был произведен бактериологический анализ, из них в 17-и случаях был подтвержден ПИФ диагноз.

Результаты антибиотикограмм 384-х случаев диагностированных микоплазменной/уреаплазменной генитальной инфекции представлены в таблице.

Таблица. Результаты антибиотикограмм 384-х случаев генитальной инфекции

Возбудитель	Антибиотик	Доксициклин	Тетрациклин	Азитромицин	Кларитромицин	Эритромицин	Офлоксацин	Ципрофлоксацин	Присионамицин	Джозамицин
UREAPL. Urealyticum (n=283)	абс. (%)	250 (88,3%)	147 (51,9%)	190 (67,1%)	125 (44,2%)	101 (35,7%)	97 (34,3%)	68 (24,0%)	39 (13,8%)	128 (45,2%)
Mycopl. hominis (n=101)	абс. (%)	93 (92,1%)	57 (56,4%)	69 (68,3%)	50 (49,5%)	48 (47,5%)	43 (42,6%)	38 (37,6%)	12 (11,9%)	52 (51,5%)

В I группе в 96,4% случаев был подтвержден диагноз ВКИ методом ПИФ, при этом, в 66% случаев установ-

лены антигены семейства микоплазм (*Ureapl. Urealyticum* и *Mycoplasma hominis*). Известно,



что кроме этих микроорганизмов воспалительные заболевания гениталий человека вызывают и другие представители этого семейства, в первую очередь, *M. genitalium*, *M. fermentans*, *M. primatum*, *M. spermophilum*, *M. penetrans* [1,15,16].

В 29-и случаях кольпоскопические признаки ВКИ не подтвердились методом ПИФ. Остается неясным, каковы были бы результаты при определении антигенов вышеуказанных микоплазм, хотя полученные результаты и без того подтверждают высокую чувствительность ( $Se=0,96$ ), специфичность ( $Sp=0,79$ ) и диагностическую эффективность ( $De=0,93$ ) кольпоскопии в первичной диагностике хламидийно-микоплазменных поражений шейки матки.

Выявление специфических кольпоскопических признаков ВКИ дает возможность с высокой вероятностью и одновременно диагностировать поражение шейки матки хламидиями и микоплазмами, что особенно важно во время urgentных случаев, при невозможности проведения углубленной диагностики ИППП и для оптимизации этой диагностики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин А.И., Мастбаум М.Д., Бортаковская Н.Н., Лактюшкина Е.К. Эффективность бактериологического обследования на микоплазмоз мужчин, страдающих хроническими уретропростатитами, с использованием различных методик забора патологического материала // ИППП. – 2003. - N3. - С. 38-39.
2. Букия Т. Гематологические показатели у мужчин для прогнозирования урогенитального хламидиоза: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – Тб.: 2002 (на грузинском языке).
3. Гаспаров А.С., Летучих А.А. Гилькевич Е.Г., Флоров Б.С. Современные методы диагностики и лечения урогенитального хламидиоза // Акуш. и Гинек. – 2003. - N3. – С. 59-60.
4. Дмитриев Г.А. и соавт. Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза. – Пособие для врачей. - М.: 1999. – 19 с.
5. Дмитриев Г.А. Урогенитальная хламидийная инфекция. Подходы к диагностике и терапии // ИППП. – 2002. - N2. - С. 21-24.
6. Кереселидзе М. Клиническая бактериология. – Тб.: 2001 (на грузинском языке).
7. Киселев В.И. и соавт. ПЦР в диагностике урогенитальных инфекций. - Пособие для врачей. - М.: 2001. – 16 с.
8. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. - М.: 1999. – 145 с.
9. Прохоренков В.И. Шапран М.В. О классификации урогенитального хламидиоза // ИППП. – 2002. - N2. - С. 3-6.
10. Стрижаков А.М., Баев О.Р., Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроциркуляции родовых путей, инфекциями передаваемыми половым путем и восходящим инфицированием плода // Акуш. Гинек. – 2003. - N1. - С. 47-53.
11. Bjartling C., Osser S., Persson K. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of Chlamydia trachomatis // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2000. – N 79(2). – P. 123-128.
12. Cheema M.A., Rahman M.U., Whittum Hudson J.A., Hudson A.P. Rapid communication: cervical Chlamydia trachomatis in women at low risk for infection // Am. J. Med. Sci. – 2000. – N 319(2). – P. 123-125.
13. Eastick K. et al. Sensitive detection of Chlamydia trachom-

atis using the light cyclor a new reference test // Pros. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. – 2000. – N9. - P. 93.

14. Rani R., Corbitt G., Killough R., Curlless E. Is there any role for rapid tests for Chlamydia trachomatis // Int. J. STD. AIDS. – 2002. – N 13(10). – P. 22-24.

15. Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium – an update // Int. J. STD. AIDS. – 2002. – N 13(3). – P. 145-151.

16. Uuskula A., Kohl PK. Genital Mycoplasmas, as sexually transmitted agents // Int. J. STD. AIDS. - 2002. – N 13(2). – P. 79-85.

#### SUMMARY

#### POSSIBILITIES OF COLPOSCOPY IN THE DIAGNOSTICS OF CERVICAL CHLAMYDIA-MYCOPLASTIC INFECTIONS

Tkeshelashvili<sup>1</sup> B., Jugeli<sup>1</sup> M., Bukia<sup>2</sup> T., Kintraia<sup>3</sup> N., Kereselidze<sup>4</sup> M.

<sup>1</sup> David Tatishvili Medical Centre Ltd.; <sup>2</sup> Georgian State Medical Academy; <sup>3</sup> Research Institute of Perinatal Medicine, Obstetrics and Gynecology”; Cyto Ltd

Possibilities of colposcopy in the diagnostics of cervical chlamydia-mycoplastic infections are less investigated. The aim of given work was the study of this problem. Colposcopic examination was performed in 952 women (age - from 16 to 67) asked to clinics for examination and more precise definition of diagnosis because of different complaints. It was revealed specific colposcopic features of chlamydia-mycoplastic genital infections, which were compared with the results obtained from “gold standard” methods – direct immunofluorescence method and bacteriological analysis of cervical smears. High sensitivity ( $Se$ ) - 0,96, specificity ( $Sp$ ) - 0,79 and diagnostic effectiveness ( $De$ ) - 0,93 of colposcopy were established.

Authors conclude that the application of colposcopy for diagnostics of chlamydia-mycoplastic genital infection is particularly important: during urgent cases; during the case, when it is impossible to carry out the deep diagnostics of the sexually transmitted infections; for optimization of the diagnostics of the sexually transmitted infections.

**Key words:** colposcopy, cervical infections, chlamydia, mycoplasma.

#### РЕЗЮМЕ

#### ВОЗМОЖНОСТИ КОЛЬПОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНО-МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ (ПОПУЛЯЦИОННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Ткешелашвили<sup>1</sup> Б.Д., Джугели<sup>1</sup> М.К., Букия<sup>2</sup> Т.Ш., Кинтрая<sup>3</sup> Н.П., Кереселидзе<sup>4</sup> М.Д.

<sup>1</sup> Медицинский центр Д. Татишвили; <sup>2</sup> Грузинская государственная медицинская академия; <sup>3</sup> НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии им. акад. К.В. Чачава”; <sup>4</sup> ООО “Цито”

Возможности кольпоскопии в диагностике цервикальной хламидийно-микоплазменной инфекции мало исследованы.

Целью исследования явилось изучение этой проблемы. Методом кольпоскопии обследованы 952 женщины в возрасте от 16 до 67 лет, обратившихся в клинику по поводу различных жалоб для обследования и уточнения диагноза. Выявлены специфические кольпоскопические признаки внутриклеточной инфекции, которые сравнивались с результатами “золотых стандартов” - метод прямой иммуофлюоресценции и бактериологического анализа цервикальных мазков. Установлена чувствительность (Se) кольпоскопии в диагностике цервикальной хламидийно-микоплазменной инфекции, кото-

рая составила 0,96, специфичность (Sp) - 0,79, диагностическая эффективность (De) - 0,93.

Считаем, что применение кольпоскопии для диагностики внутриклеточной генитальной инфекции особенно важно во время urgentных случаев, при невозможности проведения углубленной диагностики ИППП и для оптимизации этой диагностики.

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

*Научная публикация*

## НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ БЕРЕМЕННЫХ ПОДРОСТКОВ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Тамазашвили С.Л., Ментешашвили М.Ш., Кинтрая Н.П., Макашвили Л.Г.

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

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что состояние эмоциональной сферы влияет на течение родового процесса и послеродовой период. Особенное значение имеют данные эмоциональной сферы в третьем триместре беременности, когда психика беременной готовится, адаптируется к физическому расставанию с уже интегрированным плодом и в ближайшем будущем должна воспринять ребенка, как независимое существо.

Изучение психологических факторов особенно важно для т.н. беременных подростков, у которых беременность и роды чаще протекают с осложнениями медицинского, психологического и социального характера; часты случаи кровотечения, преждевременных родов, гестоза, выкидыша, послеродовых осложнений медицинского и эмоционального характера [1-5].

Целью исследования явилось определение эмоциональной сферы беременных подростков в третьем триместре беременности для выявления патогенных факторов течения родового процесса и послеродового периода.

**Материал и методы.** В первом триместре беременности с использованием психологических методов нами

исследованы 125 беременных подростков в возрасте 14-18 лет.

У 9-и женщин-подростков беременность не достигла третьего триместра, окончившись выкидышами или преждевременными родами. В результате, нами наблюдались 114 беременных подростков в сроке беременности 38-40 недель. Все беременные по национальности были грузинки со средним и среднеспециальным образованием, почти с одинаковым социальным и материальным положением, замужем.

Методом шкальной оценки изучали наличие страхов, их суть и интенсивность. Каждой беременной для оценки испытываемых ими страхов выдавали специальный бланк-опросник, при заполнении которого беременная отвечала на вопросы о видах своих страхов и степени их выраженности.

В обеих группах по шкале Спилберга Ч. [6] изучали личностную тревожность (стабильные, стойкие показатели) и реактивную, т.е. ситуационную тревожность, которая является эмоциональной реакцией на конкретную стрессовую ситуацию и которую большинство подростков воспринимают, как опасную. Она динамична во времени и с точки зрения интен-

сивности. После обработки данных нами количественно определялась степень тревожности: 20-30 баллов оценивалась как низкая степень тревожности; 31-40 – средняя степень тревожности; 46-80 – высокая степень тревожности.

Основываясь на данных клинического течения беременности, беременные подростки нами были разделены на две группы: у беременных I группы беременность протекала физиологически (n=90); II группу составили беременные, у которых беременность протекала с некоторыми осложнениями: ане-

мией, угрозой прерывания беременности, ранним токсикозом, поздним гестозом и др. (n=24).

Полученные в результате исследования данные обработаны методом Уил Коксон-Манна.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение интенсивности и видов страхов, испытываемых беременными подростками I группы выявило, что 40 (45%) женщин никаких страхов не испытывали; страхи, испытываемые остальными 50 (55%) женщинами приведены в таблице 1.

Таблица 1. Страхи, частота и интенсивность их проявления у беременных I группы

I группа n=50	Страхи	Частота проявления		Интенсивность проявления		
		абс.	%	сильная	средняя	слабая
				%	%	%
III триместр	Страх чего-то неизвестного	22	25	11	52	37
	Страх, вызванный материальным положением	11	12	-	33	67
	Страх перед рождением неполноценного ребенка	4	5	-	65	35
	Страх потери контроля над собой	14	16	-	30	70
	Страх, вызванный болью	27	30	8	52	40

Во II группе изучение отсутствия или наличия страхов показало, что только у двух беременных не было ника-

ких страхов, а остальные 22 отмечали нижеприведенные страхи (таблица 2).

Таблица 2. Страхи, частота и интенсивность их проявления у беременных II группы

II группа n=22	Страхи	Частота проявления		Интенсивность проявления		
		абс.	%	сильная	средняя	слабая
				%	%	%
III триместр	Страх чего-то неизвестного	4	19	40	37	23
	Страх, вызванный материальным положением	4	18	-	49	51
	Страх перед рождением неполноценного ребенка	5	22	18	50	32
	Страх потери контроля над собой	3	16	-	36	64
	Страх, вызванный болью	5	23	20	57	23
	Страх осложнений в течение родов	4,5	20	50	23	27
	Страх смерти	1	3	-	-	-

Как показал сравнительный анализ результатов исследования страхов, данные групп отличаются друг от друга видами страхов и их интенсивностью. В I группе в третьем триместре беременности появляется только один, в большинстве случаев слабо выраженный, новый страх - потери контроля над собой, а во второй группе в третьем триместре беременные отмечают три вида страха - страх потери контроля над собой, страх осложнений в течение родового процесса и страх смерти, что можно считать показателем слабости механизма самозащиты.

Следует отметить, что интенсивность новых и старых страхов, кроме “страха потери контроля над собой”, в

большинстве случаев оценивается как “сильная” или “средняя”. То же самое можно отметить о “страхе, вызванном материальным положением”, частота проявления которого у беременных подростков с патологическим течением беременности повышается, однако интенсивность проявления не оценивается как “сильная”, что подчеркивает безответственность и инфантильность подросткового возраста [7,9,10].

I и II группы отличаются и тем, что в I группе в третьем триместре беременности 45% беременных не отмечали наличия к.л страхов, а во II группе все беременные подростки кроме двух испытывали к.л. страхи.

Результаты исследования уровней личностной и реактивной тревожностей у беременных I и II групп представлены в диаграмме.

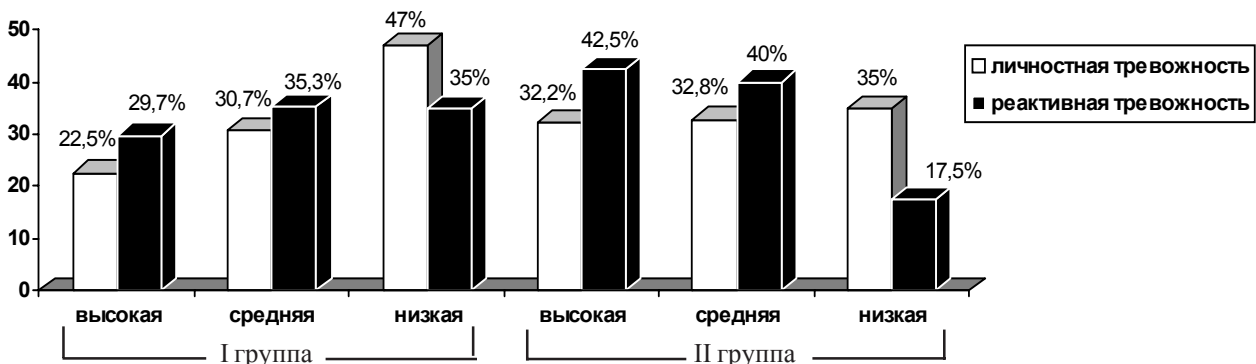


Диаграмма. Результаты исследования уровней личностной и реактивной тревожностей у беременных I и II групп (%)

Из диаграммы следует, что во время физиологического течения беременности у подростков, с точки зрения эмоциональной сферы, третий триместр беременности является сложным периодом.

Об этом свидетельствует уменьшение числа женщин с количественными показателями “низкого” уровня реактивной тревожности, что согласуется с литературными данными [8,11].

Сравнительный анализ результатов, приведенных в диаграмме, указывает, что у беременных подростков при патологическом течении беременности, изменения в эмоциональной сфере намного значительны, о чем свидетельствует уменьшение числа женщин с “низкими” количественными показателями реактивной тревожности по сравнению с женщинами с “низкими” показателями личностной тревожности на 17% и увеличение числа беременных с “высокими” и “средними” количественными показателями на 10,3% и 7,2%, соответственно. В I группе подобные изменения выражаются соответственно в 12%, 7% и 4,6%.

Вышеизложенное указывает, что с точки зрения данных тревожностей, женщины II группы требуют большего внимания, однако эмоциональная сфера беременных I группы, несмотря на физиологическое течение беременности, также заинтересована.

Результаты исследования психо-эмоциональной сферы беременных подростков в третьем триместре беременности выявили, что подростки с патологическим течением беременности представляют группу высокого риска и требуют регулярной психологической консультации. Что касается подростков с физиологическим течением беременности, их эмоциональ-

ная сфера, в меньшей мере, однако нестабильна, поэтому считаем необходимым контролировать течение беременности и в случае надобности оказывать соответствующую помощь.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ბ. ტყეშელაშვილი. ფიზიოლოგიური ორსულობის მეტაბოლური უზრუნველყოფის ადაპტაციური მექანიზმები. - “პერინატოლოგია დღეს და მომავალში”. კონფერენციის მასალები. - თბ.: 1999. - გვ. 365.
2. მ. დევდარიანი, მ. კობია, მ. მენტეშაშვილი, ს. მიქაძე, ნ. ნემსაძე, ნ. ჯიქია, მ. ზარნაძე. სტრესული სიტუაციის გავლენა ორსულობის მიმდინარეობაზე და მის გამო-სავალზე. - “მედიცინის და ბიოლოგიის აქტუალური საკითხები”. ქალაქის I საავადმ. დაარსებიდან 100 წლისთავისადმი მიძღვნილი საერთაშორისო ს.კ კონფერენციის მასალები. - თბ.: 1998. - გვ. 48.
3. პ. კინტრია, მ. დევდარიანი, ი. მამამთავრიშვილი, მ. მენტეშაშვილი, მ. კობია, ს. მიქაძე, ლ. მახარაძე, ნ. ნემსაძე, ნ. ჯიქია, მ. ჯალაღანია, ქ. კვაჭაძე, მ. ფეიქრიშვილი, ნ. კინტრია. სტრესი და ორსულობა. “პერინატოლოგია დღეს და მომავალში”. - კონფერენციის მასალები. - თბ.: 1999. - გვ. 9-12.
4. Кочнева М.А., Сумовская А.Е., Орлова М.М. Психологические реакции у женщин при физиологическом течении беременности // Акуш. и Гинек. - 1990. - N3. - С. 13-16.
5. Римашевский Н.В., Волков А.Е. Влияние особенностей психологической адаптации матери на исход родов // Акушер. и Гинек. - 1992. - N8. - С. 15.
6. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Спилберга - Л.: 1976.
7. DeCherney A.H., Nathan L. Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis Treatment // Psychological Aspects of Obstetrics and Gynecology. - 2003. - Ch. 59. - P. 1066-1086.
8. Cordon N. et al. Effects of Providing Hospital-Based Doulas in HMOs // Obstet. Gynecol. - 1999. - N93. - P. 422.
9. In: Advances in Psychosomatic Obstetrics and Gynecology. - Edited by Prill and Stauber. Springer-Verlag: 1982. - P. 378-38.

10. Porozhanova V., Bozhinova S.-Adolescents Psychoemotional Status // Akush Ginekol (Sofia). – 1994. – N 33(3). – P. 5-7.

11. Wimmer-Puchinger B. Expectations of obstetrics from the viewpoint of women // Gynecol. Geburtshilfliche Rundsch. – 1994. – N3412. – P. 117-22.

#### SUMMARY

#### SOME PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT TEENAGERS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

**Tamazashvili S., Menteshashvili M., Kintraia N., Makashvili L.**

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

The purpose of the study was the investigation of emotional sphere of pregnant teenagers in the third trimester of pregnancy.

The results of the trial demonstrate: 1) from the point of view of emotional sphere, pregnant teenagers, despite of the physiological course of the pregnancy, represent the group of risk, but the sphere of teenagers with pathological course of the pregnancy is more interesting. 2) in the group of pregnant teenagers with pathological course of the pregnancy considerably higher was the number of women who showed different types of fear, which as a matter of fact in intensity differed from fears of pregnant teenagers with physiological course of the pregnancy. 3) according to the data of the study anxiety is significantly expressed among teenagers with pathological course of the pregnancy.

**Key words:** pregnancy, teenagers, fears, anxiety, relation, trimester.

#### РЕЗЮМЕ

#### НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ БЕРЕМЕННЫХ ПОДРОСТКОВ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**Тамазашвили С.Л., Ментешашвили М.Ш., Кинтраиа Н.П., Макашвили Л.Г.**

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

Целью исследования явилось изучение эмоциональной сферы беременных подростков в третьем триместре беременности.

В группе беременных подростков с патологическим течением беременности значительно возросло число женщин, у которых выявлены какие-либо разновидности страхов, которые по сути и интенсивности отличаются от страхов беременных подростков с физиологическим течением беременности. Согласно данным исследования, тревожность выражена более в высокой степени у подростков с патологическим течением беременности, чем у подростков с физиологическим течением беременности.

Результаты исследования психо-эмоциональной сферы беременных подростков в третьем триместре беременности выявили, что подростки с патологическим течением беременности представляют группу высокого риска и требуют регулярной психологической консультации. Что касается подростков с физиологическим течением беременности, их эмоциональная сфера, в меньшей мере, однако нестабильна, поэтому считается необходимым контролировать течение беременности и в случае надобности оказывать соответствующую помощь.

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

*Научная публикация*

#### НАВЕДЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В УСЛОВИЯХ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

**Лебанидзе Н.Г., Пешков Т.Г.**

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии, критической медицины и токсикологии*

Общая анестезия и операция, как правило, сопровождаются снижением общей температуры тела, получившим в анестезиологической практике название наведенной гипотермии [1,6]. Причиной развития данного состояния являются интраоперацион-

ные теплотери, которые не могут быть компенсированы за счет перераспределения тепла. Этому способствует и нарушение терморегуляции, как следствие фармакологических эффектов различных препаратов, ответственных за реализацию как общих,



так и специфических компонентов анестезии [1]. Дополнительным фактором интраоперационной гипотермии рассматривается искусственная вентиляция легких (ИВЛ).

Высокий уровень наведенной гипотермии может обусловить в послеоперационном периоде компенсаторную мышечную гиперреактивность [5,6,10]. Дрожь и озноб, как крайние формы избыточной гиперреактивности в сочетании с генерализованным вазоспазмом, сопровождаются гипоперфузией и ростом кислородной недостаточности тканей, что представляет серьезную опасность и наиболее выражено у больных преклонного возраста с ограниченными кардиореспираторными резервами [1,8,9].

Следовательно, профилактика наведенной гипотермии приобретает важное значение, именно для пожилых больных. С этой целью разработаны специальные системы интраоперационного согревания больных [2]. Однако остается далеко не изученным вопрос о влиянии высоких потоков свежего газа, используемых при традиционной ИВЛ, на уровень наведенной гипотермии и методов нивелирования этого нежелательного эффекта ИВЛ.

Целью нашего исследования явилось определение возможностей снижения уровня наведенной гипотермии путем использования низкочастотной техники анестезии - low-flow anesthesia - у больных пожилого и старческого возраста.

**Материал и методы.** Нами исследованы 76 пациентов в возрасте от 65 до 84 лет, которые были распределены в две группы. I группу составили оперированные на органах брюшной полости в условиях сбалансированной общей ингаляционной анестезии - 42 больных. Премедикация, введение в анестезию, до-стижение и поддержание миоплегии были одинаковыми в обеих группах. Поддержание анестезии в первой (исследуемой) группе осуществлялось по схеме  $N_2O:O_2 = (2:1) +$  фторотан 0,4 объемных % по полузакрытому контуру с низким (0,5-1,0 л/мин.) потоком свежего газа (низкочастотная анестезия). Вторую (контрольную) группу составили 34 больных, которым поддержание анестезии проводилось по той же схеме по полукрытому контуру с высоким (5,0-10,0 л/мин) потоком свежего газа. Группы были сопоставимы по возрасту, физическому статусу (ASA III-IV) больных, объему и продолжительности хирургического вмешательства. Площадь поверхности тела пациентов как величина, имеющая значение для интраоперационных потерь тепла, также существенно не отличалась в группах и в среднем составила  $1,81 \pm 0,02$  м<sup>2</sup>.

Интраоперационно мониторировали ЭКГ, ЧСС,  $AD_{\text{невн.}}$ ,  $SpO_2$ ,  $FiO_2$ ,  $EtCO_2$ ,  $Et_{\text{анест.}}$ , минутный диурез.

Для оценки влияния изучаемых методов анестезии на температурный гомеостаз, осуществляли измерение температуры: центральной (в наружном слуховом проходе) -  $T_{\text{центр.}}$  и периферической (большой палец правой стопы) -  $T_{\text{периф.}}$  с расчетом температурного градиента -  $T_{\text{град.}}$ . Оценивали также микроклимат (абсолютную влажность, температуру) в дыхательном контуре, частоту и выраженность послеоперационной мышечной дрожи.

Для предупреждения интраоперационных потерь тепла предпринимали комплекс мероприятий, включающий укрывание больного, подогревание инфузируемых и ирригационных растворов, применение согревающего матраса, поддержание оптимальной температуры в операционной.

Динамику температурных градиентов анализировали на следующих этапах: 0-30 мин. - исходное состояние и введение в анестезию; 30-60 мин. - высота операционной травмы; 60-90 мин. - конец анестезии и операции; 90-120 мин. - непосредственный послеоперационный период; 120-150 мин. - ближайший послеоперационный период. Микроклимат в дыхательном контуре оценивали непрерывно, начиная с момента интубации трахеи.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные в ходе исследования результаты показали, что у пациентов контрольной группы в условиях традиционной ИВЛ, начиная со II этапа, отмечается последовательное достоверное увеличение  $T_{\text{град.}}$ , достигающее своего максимума (47% исходного уровня) к концу операции и в непосредственном послеоперационном периоде, с возвращением к исходному уровню в ближайшем послеоперационном периоде. Что касается изменения центральной температуры, то начиная с перевода больных на ИВЛ, регистрируется довольно существенное, поэтапное ее снижение на  $0,5-0,9^\circ\text{C}$  ( $p < 0,001$ ) относительно исходного уровня.

В исследуемой группе пациентов изменения  $T_{\text{град.}}$  в течение оперативного вмешательства недостоверны и статистически не значимы. В непосредственном и ближайшем послеоперационном периодах величина  $T_{\text{град.}}$  практически не отличается от исходных значений. Центральная температура в исследуемой группе в отличие от контрольной также не претерпевает значительных изменений относительно исходного уровня и остается достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы. Динамика параметров температурного гомеостаза на этапах анестезии с использованием высоких и низких газотоков представлена в таблице.



Таблица. Динамика параметров температурного гомеостаза на этапах анестезии с использованием высоких и низких потоков свежего газа у больных пожилого и старческого возраста ( $M \pm m$ )

Группа	Показатель	Этапы исследования				
		0-30 мин.	30-60 мин.	60-90 мин.	90-120 мин.	120-150 мин.
I	T <sub>центр.</sub>	37,2±0,01	37,0±0,02	36,7±0,01	36,8±0,03	37,2±0,02
	T <sub>периф.</sub>	26,8±0,02	25,2±0,01	25,5±0,02	24,1±0,01	27,4±0,01
	T <sub>град.</sub>	10,4±0,02	11,8±0,03	11,2±0,03	12,7±0,04	9,8±0,02
II	T <sub>центр.</sub>	37,1±0,02	36,8±0,01 *	36,2±0,03 *	36,7±0,01 *	36,8±0,04
	T <sub>периф.</sub>	27,3±0,03	24,3±0,01 *	21,7±0,04 *	22,2±0,02 *	26,3±0,03
	T <sub>град.</sub>	9,8±0,01	12,5±0,01 *	14,5±0,01 *	14,5±0,04	10,5±0,02

примечание: \* - достоверно по сравнению с исходным этапом

Представленные данные позволяют сделать вывод о реальном влиянии величины потока свежего газа на температурный баланс организма, поскольку даже при соблюдении термокомфортного режима при традиционной ИВЛ с высоким потоком свежего газа, у больных пожилого и старческого возраста отмечается интраоперационное охлаждение организма. Применение низких потоков свежего газа позволяет оптимизировать интраоперационный температурный гомеостаз организма.

Теплосберегающий эффект низкотоковой анестезии подтверждается результатами анализа возникновения послеоперационной мышечной дрожи. Так, в исследуемой группе, где конечная величина центральной температуры достоверно выше по сравнению с контролем, озноб и мышечная дрожь регистрируются лишь в 8% случаев, в то время как в контрольной группе аналогичный показатель составляет 42% при идентичных температурных условиях. Частота возникновения послеоперационной мышечной дрожи отражена на рис. 1.

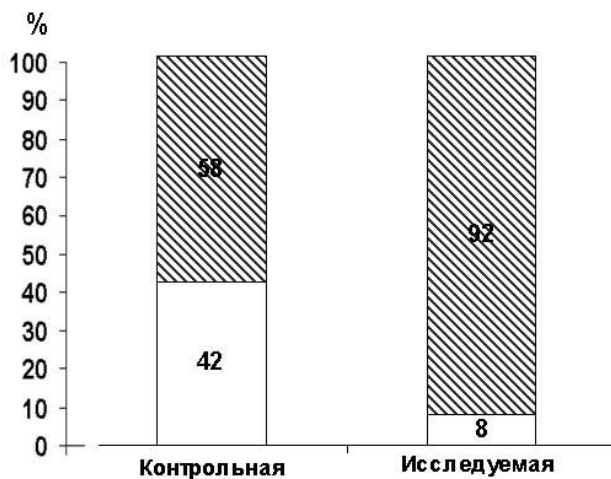


Рис. 1. Частота возникновения послеоперационной мышечной дрожи при высоких и низких потоках свежего газа у больных пожилого и старческого возраста

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными последних лет [3,4] и позволяют судить о выраженном протективном действии низкотоковой анестезии в плане развития указанных осложнений.

В основе теплосберегающего эффекта низкотоковой анестезии лежит суть метода, предполагающего использование реверсивных дыхательных контуров [7]. Особенность этих контуров состоит в том, что выдыхаемая газовая смесь, смешиваясь с поступающим в контур свежим газом, вновь попадает на линию вдоха, в связи с чем в контуре увеличивается доля рециркулирующей выдыхаемой газовой смеси с высоким содержанием  $CO_2$ , поэтому наркозные аппараты, используемые для проведения анестезии с низким газотоком, в обязательном порядке комплектуются адсорберами для удаления углекислого газа. Процесс адсорбции  $CO_2$  сопровождается выделением тепла и воды, поэтому при снижении потока свежего газа увеличивается доля рециркулирующей влажной и теплой выдыхаемой газовой смеси, не требующей дополнительных способов кондиционирования [7].

Связь состояния микроклимата в дыхательном контуре с интраоперационным термобалансом подтверждается результатами и наших исследований. Так, при проведении анестезии по полукрытому контуру с высоким газотоком у больных контрольной группы, где конечная величина центральной температуры была достоверно ниже по сравнению с исследуемой, абсолютная влажность газовой смеси на линии вдоха составляла в среднем  $5,6 \pm 1,2$  мг  $H_2O$ /л, варьируя в пределах  $3,7 \pm 8,2$  мг  $H_2O$ /л, и ни при каких условиях не достигала оптимальных значений – 17 мг  $H_2O$ /л. Температура составляла в среднем  $23,3 \pm 0,2^\circ C$ , варьируя в пределах  $23,3 - 23,6^\circ C$ , т.е. была существенно ниже оптимальной величины  $28^\circ C$ . При снижении потока свежего газа происходило быстрое повышение абсолютной влажности выдыхаемой газовой смеси, достигающее оптимальных значений (более 17 мг  $H_2O$ /л) уже через  $23,4 \pm 1,6$  мин от начала низкотоковой анестезии. Одновременно происходило постепенное плавное нарастание температуры на линии вдоха, которая достигала оптимальных зна-

чений (более 28°C) в среднем через 73,2±4,4 мин. от начала низкопоточной анестезии. Динамика абсолютной влажности и температуры в дыхательном контуре с высоким и низким газотоком отражена на рис. 2 и 3.

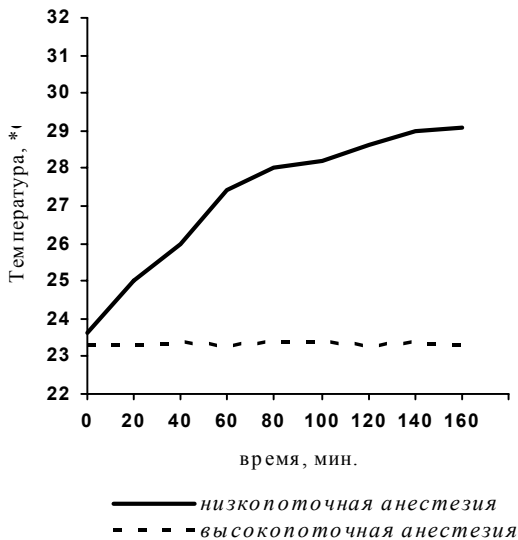


Рис. 2 Динамика температуры вдыхаемой газовой смеси при высоких и низких потоках свежего газа у больных пожилого и старческого возраста

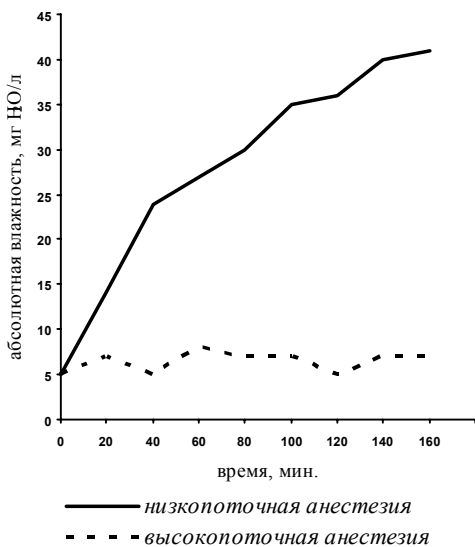


Рис. 3 Динамика абсолютной влажности вдыхаемой газовой смеси при высоких и низких потоках свежего газа у больных пожилого и старческого возраста

Представленные данные свидетельствуют о том, что по сравнению с высокопоточным контуром динамика абсолютной влажности и температуры при работе с низкими потоками свежего газа у больных пожилого и старческого возраста является намного более физиологичной (различия между значениями абсолютной влажности и температуры в сравниваемых группах достоверны).

Таким образом, низкопоточная анестезия является эффективным и безопасным методом ингаляционной анестезии у больных пожилого и старческого возраста, которая позволяет не только улучшить микроклимат в дыхательном контуре, но и оптимизировать интраоперационный температурный гомеостаз организма в целом и, тем самым, минимизировать осложнения, обусловленные температурным дисбалансом в ближайшем послеоперационном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вабищевич А.В., Козлов С.П., Светлов В.А., Ващинская Т.В., Саркисова Н.Г., Шибяев Е.Ю. Анестезиологическое обеспечение реплантаций сегментов конечностей (20-летний опыт) // Анест. и реаниматол. – 1999. – N 5. – С. 20-24.
2. Светлов В.А., Козлов С.П., Ващинская Т.В., Саркисова Н.Г. Оценка миорелаксантов у пациентов высокого риска // Проблема безопасности в анестезиологии (материалы международной конференции РНЦХ РАМН). – М.: 2005. – С. 46.
3. Эрдман В. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (освежающий курс лекций): Пер. с англ. под ред. Э.В. Недашевского. – Архангельск: Тромсе. – 1995. – С. 108-112.
4. Aldrete J.A., Lowe H.J., Virtue R.W. Low flow and closed system anesthesia. - New York: 1979.
5. Cheong K., Chen F.G., Yau G.H. Postanesthetic shivering – a comparison of thiopentone and propofol // Ann. Acad. Med. Singapore. – 1998. – N27. – P. 729-32.
6. Flacke J.W., Flacke W.E. Inadvertent hypothermia: frequent, insidious and often serious // Series in Anaesthesia. – 1983. – N2. – P. 183-196.
7. Kleemann P.P. Tierexperimentelle und klinische untersuchungen zum stellenwert der klimatisierung anasthetischer gase im narkosekreissystem bei langzeiteingriffen. – Wiesbaden: 1989.
8. Ralley F.E., Wynands J.E., Ramsay J.G., Carli F., MacSullivan R. The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass // Can. J. Anesth. – 1988. – N35. – P. 332-337.
9. Sladen R.N., Berend J.Z., Fassero J.S., Zehnder E.B., Comparison of vecuronium and meperidine on the clinical and metabolic effects of shivering after hypothermic cardiopulmonary bypass // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. - 1995. - vol. 9. - P. 147-153.
10. Yared J.P., Starr N.J., Hoffmann-Hogg L., Bashour C.A., Insler S.R., O'Connor M., Piedmonte M., Cosgrove D.M. Dexamethasone decreases the incidence of shivering after cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Anesth. Analg. – 1998. – N87. – P. 795-799.

## SUMMARY

### INDUCED HYPOTHERMIA DURING LOW-FLOW ANESTHESIA IN ELDERLY PATIENTS

Lebanidze N., Peshkov T.

Department of Anesthesiology, Critical Medicine and Toxicology, Georgian State Medical Academy

The purpose of the study was to investigate the possibility of reducing of level of induced hypothermia during general balanced anesthesia, by using of low – flow techniques of anesthesia in elderly and senile patients.

The temperature homeostasis was studied intraoperatively in 76 patients, aged 65-84 years, ASA III – IV, underwent different surgical operations under high (n=34) and low – flow (n=42) anesthesia. It was demonstrated that the low – flow anesthesia allows not only reduce loss of moisture and heat from the patients airway during surgery, but also optimize the intraoperative patient – body temperature, decrease level of induced hypothermia

and minimize frequency of complication due to temperature misbalance in the immediate postoperative period. Such anesthesia is a sufficiently effective and safe method of inhalation anesthesia, which can be used with good results in routine geriatric surgery.

**Key words:** low-flow anesthesia, temperature homeostasis, elderly patient.

## РЕЗЮМЕ

### НАВЕДЕННАЯ ГИПОТЕРМИЯ В УСЛОВИЯХ НИЗКОПОТОЧНОЙ АНЕСТЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Лебанидзе Н.Г., Пешков Т.Г.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии, критической медицины и токсикологии*

Исследовано состояние интраоперационного температурного гомеостаза у 76-и больных пожилого и старческого возраста, подвергнутых общехирургическим операциям средней продолжительности в условиях сбалансированной общей ингаляционной анестезии с применением низкопоточной техники. Полученные в ходе исследования результаты показали, что по сравнению с традиционной высокопоточной анестезией, работа с низкими потоками свежего

газа позволяет поддерживать намного более физиологичный температурный режим и влажность в дыхательном контуре, оптимизирует интраоперационный температурный гомеостаз организма в целом и минимизирует осложнения, обусловленные наведенной гипотермией в ближайшем послеоперационном периоде.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.С. Хеладзе*

*Научная публикация*

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА UNGENTUM ГЕСПЕРИДИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

Коридзе Х.Г., Бакрадзе М.С., Шалашвили К.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И.

*Клинический госпиталь ветеранов войны Грузии; Грузинская государственная медицинская академия*

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит является одним из самых распространенных заболеваний [9]. Проблема лечения стоматита до настоящего времени сохраняет свою актуальность.

Существует разность мнений по поводу методов лечения [2,7]. Исходя из полиэтиологичности афтозного стоматита, применяемые до сегодняшней день терапевтические средства и физио-процедуры не являются достаточно эффективными, что ставит перед необходимостью поиска новых препаратов. Ввиду того, что хронический рецидивирующий афтозный стоматит проходит на фоне сенсбиляции организма бактериологическими аллергенами, имеется основание для включения антиаллергических и противовоспалительных препаратов в комплексную терапию стоматита.

В последнее время при лечении заболеваний, вызванных иммунодефицитом различного происхождения, все более часто применяются биофлавиноиды [8], которым свойственны антиаллергические, антимикробные, антивирусные, спазмолитические и иммуномодулирующие действия, что дает нам основание для включения биофлавиноидов в стандартную схему лечения. Гесперидин природный флавиноид, который является эффективным антиоксидантом и имеет широкий спектр фармакологических свойств [6,10], что дает надежную перспективу его применения в стоматологии при лечении рецидивирующего афтозного стоматита

Целью исследование явилась оценка эффективности гесперидина в лечении рецидивирующего афтозного стоматита.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 80 пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом в возрасте от 15 до 60 лет из контингента госпиталя ветеранов войны г. Тбилиси. Нами проводилось открытое, рандомизированное, контролируемое наблюдение в течение 2-х лет. Пациенты были рандомизированы в двух группах, 38 - получали традиционное лечение (I группа), у 42-х больных, помимо традиционного лечения, применяли мазь гесперицина (II группа), которая разработана нами на основе облепихового масла. Препарат применяли следующим образом: в начале обрабатывали слизистую оболочку полости рта и красную кайму губ традиционными антисептическими средствами. Элементы повреждений покрывали тонким слоем препарата, два раза в день на 15-20 мин. в течение 3-5 дней при легкой форме болезни, 5-7 дней при средней тяжести болезни и 10-15 дней при тяжелой форме болезни.

Определяли показатели абсолютного и относительного риска, число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата после включения препарата в схему лечения [1,4]. Определение значимости различий проводили по критерию  $\chi^2$  (Pearson). Математическое обеспечение осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 11-5 [3].

**Результаты и их обсуждение.** Оценка эффективности препарата и наблюдение динамики клинической картины проводились в зависимости от сроков купирования клинических проявлений, эпителизации поврежденных участков полости рта и ремиссии.

После включения препарата в лечение афтозного стоматита снизились сроки репарации, уменьшились боли и длительность воспалительного процесса; Осложнения не наблюдались. Мазь гесперицина действует положительно на сроки эпителизации - при легкой форме стоматита сроки эпителизации в экспериментальной группе составили 3-5 дней, в группе контроля 5-7 дней, при средней форме тяжести – 5-7 дней, в группе контроля 7-14, при тяжелой форме – 10-15 дней. В контрольной группе эти показатели составили более 2-3-х недель.

Продолжительность ремиссии в группе наблюдения при легкой форме стоматита составила 8-10 месяцев, а в группе контроля - 5-8 месяцев, при средней форме – в группе наблюдения 4-8 месяцев в контрольной - 2-4 месяцев; при тяжелой форме – в группе наблюдения 2-3-и месяца, в группе контроля - 1-2 месяца.

Оценка эффективности препарата производилась с учетом длительности острого периода и периода ремиссии. В исследуемой группе с неудовлетворительным результатом было 6, а в контрольной – 19 больных.

Таблица 1. Статистическая оценка результатов в исследуемой и контрольной группах

	Исследуемая группа n=42 (%)	Группа контроля n=38 (%)	критерий $\chi^2$
Неудовлетворительный исход	15	47,5	9,8
Доверительный интервал CI	3,9	32	
	26	63	

Как видно из таблицы 1, в группе лечения гесперицином достоверно снизилась частота неудовлетворительного исхода. Оценка действия гесперицина производилась после его включения в схему лечения.

В таблице 2 представлена сравнительная оценка риска неудовлетворительного результата в исследуемой группе и лечения больных традиционным методом.

Таблица 2. Относительный риск отрицательного результата в группе наблюдения и контроля

	Относительный риск RR	Снижение относительного риска RRR	Снижение абсолютного риска ARR	Число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата NNT
Значения	0,32	0,8	0,325	3
Доверительный интервал CI	0,14	0,29	0,134	1,9
	0,70	0,86	0,515	7,4

В группе применения гесперицина снижается относительный и абсолютный риск неудовлетворительного результата – рецидива и продолжения афтозного стоматита. Число пациентов, которых необходимо лечить

для получения одного положительного результата, составило 3, что дает нам право заключить о целесообразности применения препарата для лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита. На осно-



вании полученных нами данных рекомендуем включение гесперидина в традиционную схему лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гайятт Г., Ренни Д. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. – М.: Изд. Медия Сфера. – 2003. – С. 382.
2. Дроботько Л.Н., Страхова С.Ю. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта // РМЖ. – 1999. – том 7. – N19. – С. 30-35.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Изд. Медия Сфера. – 2003. – 312 с.
4. Флетчер Р., Флетчер С. Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины) - М.: Изд. Медия Сфера. – 1998. – 345 с.
5. Akintoye S.O., Greenberg M.S. Recurrent aphthous stomatitis // Dent. Clin. North. Am. – 2005. - N49(1). – P. 31-47.
6. Davis C.C., Squier C.A., Lilly G.E. Irritant contact stomatitis: a review of the condition // J. Periodontol. – 1998. – N 69(6). – P. 620-31.
7. Mirowski G.W., Nebesio Ch.L., BS: aphthous stomatitis. - September 24, 2004. -http://cme.emedicine.com/default.html
8. Jeong T.S., Kimm E.E., Lee C.H. Hypoholesterolemic activity of hesperetin derivatives // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – vol. 18. – N 13(16). – P. 2663-2635.
9. Rivera-Hidalgo F., Shulman J.D., Beach M.M. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population // Oral. Dis.- 2004. – N 10(6). – P. 335-45.
10. Vincent S.D., Lilly G.E. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids // Oral. Surg. Oral. Med. Oral Pathol. – 1992. – N 74(1). – P. 79-86.

## SUMMARY

### TREATMENT OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS WITH APPLICATION OF A PREPARATION OF A HESPERIDIN 5,0%

**Khoridze Kh., Bakradze M., Shalashvili K., Aladashvili L., Taboridze I.**

*Georgian clinical hospital of war veterans; Georgian State Medical Academy*

Open randomized 2-year trial has been performed to analyze effectiveness of Unguentum of a hesperidin developed by us for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. 80 patients with recurrent aphthous stomatitis in the age from 15 till 60 years from the contingent of the polyclinic of the veterans of Tbilisi were studied.

After inclusion of the preparation into the treatment the pain and duration of inflammatory process have been decreased; the

complications were not observed. In the group of patients getting treatment with hesperidin, frequency of unsatisfactory outcomes decreased significantly ( $\chi^2=9,8$ ,  $p < 0,05$ ). Reduction of relative risk of unsatisfactory outcomes was about 0,8 (95% CI: 0,29-0,86), reduction of absolute risk - 0,33 (95% CI: 0,13-0,52). It may be concluded that application of a preparation may be considered as one of the options for the treatment of recurrent aphthous stomatitis

**Key words:** Recurrent aphthous stomatitis, treatment, reduction of relative risk, reduction of absolute risk.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА UNGENTUM ГЕСПЕРИДИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

**Коридзе Х.Г., Бакрадзе М.С., Шалашвили К.Г., Аладашвили Л.Т., Таборидзе И.И.**

*Клинический госпиталь ветеранов войны Грузии; Грузинская государственная медицинская академия*

Нами на основе открытого, рандомизированного, контролируемого наблюдения в течение 2-х лет, проводилась оценка эффективности разработанной нами гесперидина в виде мази 5,0% при лечении рецидивирующего афтозного стоматита. Наблюдались 80 больных рецидивирующим афтозным стоматитом в возрасте от 15 до 60 лет из контингента больницы ветеранов войны г. Тбилиси. Определяли снижение абсолютного и относительного риска, число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата после включения препарата в схему лечения. Определение значимости различий проводили по критерию  $\chi^2$  (Pearson). Математическое обеспечение осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 11-5.

После включения препарата в схему лечения снизились сроки репарации, уменьшились боли и длительность воспалительного процесса; Не наблюдались осложнения. В группе лечения гесперидином достоверно снизилась частота неудовлетворительного исхода ( $\chi^2=9,8$ ;  $p < 0,05$ ). Снижение относительного риска неудовлетворительного результата составляло 0,8 (95%CI: 0,29-0,86), абсолютного риска - 0,33 (95% CI: 0,13-0,52); число пациентов, которых необходимо лечить для получения одного положительного результата. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение препарата для лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

*Рецензент: д.м.н., проф. Л.Н. Челидзе*



## ВОЗДЕЙСТВИЕ ОТБЕЛИВАЮЩИХ СИСТЕМ ЭНДОПАЛЕСЕНСОВ НА РЕСТАВРАЦИЮ ДЕВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ

Кобахидзе Г.Д., Модебадзе Л.О., Вадачкория Н.Р.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*

Внешний вид системы зубов является актуальной проблемой на всех этапах жизни человечества, явным подтверждением чего являются образцы древнеегипетского и древнегреческого искусства. Римляне первые использовали конкретные вещества для отбеливания зубов. С помощью мочевины они старались придать зубам белизну и блеск. В средние века цирюльники отбеливали зубы раствором aqua fortis, в содержание которого входила азотная кислота. Известна также попытка отбеливания зубов с использованием железных опилок. На рубеже XX века с целью отбеливания зубов использовали высокую концентрацию окиси водорода ( $H_2O_2$ ). В 1895 году в журнале "American Journal of Dental Science" Westlake впервые описал метод отбеливания зубов под воздействием слабого раствора водорода и соляной кислоты [8,9].

В 1918 году Abbot предложил эффективный метод отбеливания - активизацию 37% водорода источником тепла и света, который в дальнейшем стал основой отбеливания [цит. по 9].

К концу 80-х годов XX века благодаря клиническим и экспериментальным исследованиям Найвуд и Нейманн вопрос отбеливания зубов занял значимое место в стоматологической индустрии [4]. Среди методов отбеливания зубов выделяют методы внешнего и внутреннего отбеливания витальных и девитальных зубов. Исходя из методологии, различают отбеливание девитальных зубов в домашних (при помощи кап) и офисных условиях, где значительную роль играет концентрация отбеливающих компонентов. Согласно методике отбеливания девитальных зубов, отбеливающий гель помещается в полость зуба для отбеливания его от дентина, однако исследования последних лет, проведенные Найвуд, подтвердили, что данный метод следует применить в комплексе с внешним отбеливанием [4]. Для удачного лечения необходимым условием считается правильное эндодонтическое лечение канала зуба путем полной его obturation, после чего в верхней трети канала помещается подкладка иономерного цемента с целью избежания пародонтальных изменений резорбционного характера ввиду пенетрации геля в глубь.

В современной стоматологии существуют 5 основных методов лечения зубов, измененных в цвете: отбеливание путем микроабразии, прямое винирование композитами, непрямое винирование керамикой и микроке-

рамикой, покрытие зубов металлокерамической короной, система химического отбеливания.

Из вышеперечисленных методов система отбеливания характеризуется особой консервативностью, поскольку, наряду с микроабразией, она не подразумевает инструментальной обработки внешней поверхности эмали и восстанавливает цвет зуба за счет аппликации лечебных веществ, или их помещения в полость зуба.

После помещения эндоотбеливателя в полость зуба эффект отбеливания происходит, в основном, под воздействием свободного кислорода, выделенного в результате распада окиси водорода. Как известно, окись водорода представляет собой нестабильную жидкость, распад которой ускоряется в зависимости от повышения температуры, воздействия ультрафиолетового излучения и изменения показателя pH. pH водного раствора 30%  $H_2O_2$  равен 3-м. Повышение данного показателя, увеличивает скорость распада окиси водорода [3].

В процессе эндоотбеливания в значительной степени уменьшается адгезивность тканей зуба, что происходит, в основном, за счет пенетрации пероксидов в эмаль, дентин и его каналы [4].

Для выведения пероксидов из полости зуба требуется определенное время, приблизительно, 7-10 дней, что весьма нежелательно, поскольку после отбеливания пациент вынужден оставаться с открытой полостью зуба [4]. Из литературных данных известно, что для выведения из организма пероксидов и свободных радикалов целесообразно использование антиоксидантов [цит по 6].

Исходя из всего вышеизложенного, целью нашего исследования явилось использование антиоксидантов в постотбеливающем периоде для ускоренного выведения пероксидов из тканей зубов и восстановления утраченной адгезии тканей зуба.

**Материал и методы.** Объектом нашего исследования являлись некариозные, новоудаленные, одноканальные центральные и боковые резцы верхней челюсти.

Нами изучались экстрагированные по ортопедическим и ортодонтическим показаниям 36 здоровых передних и боковых резцов верхней челюсти. Зубы были распре-

делены на 4 группы по 9 зубов в каждой. Три группы представляли основную, а одна – контрольную.

В контрольной группе после эндодонтической обработки зубов, каналы пломбировали силлером и гуттаперчей; ставилась изоляционная подкладка из иономерного цемента, а затем закрывалась композитом, с предварительным кислотным гравированием и использованием аппликации адгезивной системы.

I исследуемая группа состояла из зубов, каналы которых пломбировали силлером и гуттаперчей, покрывали подкладкой иономерного цемента, верхняя треть канала пополнялась эндоотбеливателем. Эндоотбеливатель помещали в полость зубов, которые в течение 8 часов, находясь в искусственной слюне, хранились в термостате при температуре 37°C, при этом слюна не касалась отбеливателя и менялась в день два раза. После 7-дневного содержания зубов в искусственной слюне, они немедленно пломбировались композитом.

Во II исследуемой группе проведены все те же процедуры, что и в I группе, с той разницей, что после 8-часового содержания эндоотбеливателя в полости зубов и их хранения в термостате, зубы промывались и в них на 3 часа помещался антиоксидант. После вторичного промывания дистиллированной водой, зубы немедленно пломбировались вышеуказанным композитом.

В III группе обработка зубов, их пломбирование, помещение в них эндоотбеливателя, хранение в искусственной слюне и термостате производилось также, как и в первой и второй группах, с той разницей, что в них не помещался антиоксидант, и после завершения 7-дневных процедур, они пломбировались не сразу, а через неделю.

После пломбирования зубы контрольной и исследуемой групп хранились в дистиллированной воде при температуре 37°C в течение 2-х дней. Затем их финирировали, полировали, проводили термический цикл водой, а затем помещали в 2% раствор метиленового синего на 24 часа. До помещения в метиленовый синий все зубы покрывали лаком в два слоя, а апикальную часть - воском. После удаления лака и воска, дисками низкой скорости разрезали зубы по небо-вестибулярному направлению и рассматривали в стереомикроскопе с увеличением в 16 раз, параллельно готовили фотоснимки.

Для установления герметичности после реставрации важно определить микропространство, которое формируется между пломбировочным материалом и тканями зуба, куда во время эксперимента, вероятно, происходит проникновение краски, в данном случае 2% метиленового синего. Как и следовало ожидать, интенсивность проникновения в контрольной и исследуемых группах была неодинакова.

Полученные нами результаты исследования подтверждают литературные данные о том, что во время любого отбеливания, в том числе и эндоотбеливания, показатели адгезивности между композитом и тканями зубов значительно уменьшаются [4,5]. Ликвидация этого дефицита адгезивности, в основном, удавалась увеличением постотбеливающего периода до пломбирования зуба, когда пероксиды и свободные радикалы выводились из полости, тем самым создавая нужные условия для повышения эффективности пломбирования.

Для повышения эффективности адгезии мы считаем необходимым перед восстановлением зуба композитом финирирование поверхности, т.е. ее инструментальную обработку, что обеспечивает удаление пропитанного слоя пероксидом; в результате эффект адгезивности значительно увеличивается. Эффект данного метода состоит в том, что во время процесса отбеливания потеря кальция, сама по себе, вызывает ослабление микросил, вследствие чего остатки пероксида, касаясь смолы адгезивной системы, мешают полимеризации, а удаление инструментальным путем поверхностей, находящихся в соприкосновении, устраняют нежелательные результаты с точки зрения адгезии. Таким образом, образование толстого гибридного слоя глубокой инфильтрации адгезивного праймера и, соответственно, прочный контакт адгезивной смолы с композитом обеспечивает положительный результат.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наших исследований выявили, что в первой исследуемой группе просачивание краски в микротрещины зубов происходит с большей интенсивностью, чем во второй и третьей группах. Что подтверждено микроскопически (рис. 1).



Рис. 1. Интенсивное просачивание метиленового синего в ткань зуба с разной интенсивностью. Увеличено в стерео микроскопе в 16 раз

Проникновение краски в микротрещины зубов во второй группе оказалось неравномерным, что, вероятно, вызвано структурной неоднородностью канальцев дентина.

С точки зрения проникновения самый лучший результат получен во второй исследуемой группе, в которой проникновение метиленового синего почти не отмечалось при рассмотрении в стереомикроскопе. Почти такой же результат отмечался и в третьей исследуемой группе, в которой пломбирование зубов композитом проводилось спустя неделю после отбеливания, что способствовало выведению пероксидов (рис. 2).



Рис. 2. Непроницаемость метиленового синего в ткань зуба. Увеличено в 16 раз



Рис. 3. Малая проницаемость метиленового синего в ткань зуба. Увеличено в 16 раз

Таким образом, в первой исследуемой группе, в которой после использования отбеливателя, зубы немедленно пломбируются, усиление микропросачивания вызвано свободным кислородом, который выделяется в результате распада компонентов, содержащихся в составе 35% эндоотбеливателя и пенетрацией кислорода в каналы.

Непроникновение метиленового синего в микротрещины зубов во второй исследуемой группе обеспечивалось антиоксидантом - 10% аскорбатом соды.

Получение подобных результатов в третьей исследуемой группе вызвано пломбированием зубов с недельной задержкой, что способствует выведению пероксидов и, соответственно, способствует лучшей адгезии.

Однако такой результат нами получен в четырех случаях из девяти, в остальных 5-и случаях микропросачивание оказалось усиленным (рис. 3).

Аналогичный результат получен в контрольной группе, в которой в пяти случаях из девяти выявлен положительный результат, а в 4-х случаях отмечалось микропросачивание. Это можно объяснить неполноценной obturацией, которая, вероятно, была вызвана нарушением технологии пломбирования.

Вышеизложенное позволяет нам заключить, что нарушенная в результате пероксидационных процессов, адгезивность обеспечивается посредством антиоксиданта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brotstein I., Lehr Z., Gedallia I. effect of bleaching agents in inorganic components of human dentin and cementum // J. Endodont. – 1992. – N18. – P. 290-3.
2. Friedman S., Mor C. et al. Histological characterization of bleaching-agents in inorganic components of human dentin and cementum // J. Endodont. – 1992. – N18. – P. 114-7.
3. Guitener A. pH reversal following in vitro bleaching of pulpless teeth // J. Endodont. – 2002. – P. 63-75.
4. Haywood V.B., Leonard R.H., Nelson C.F., Brunson W.D. Effectiveness, side effects and long term status of nightguard vital bleaching // Am. Dent. Assoc. – 1997. – N125. – P. 219-26.
5. Leonard R.H., Phillips C., Haywood V.B. Predictors for sensitivity and irritation in nightguard trays // Dent Res. – 2000. – N75. – P. 286.
6. MacIsaac A.M., Hoen C.M. Intracoronal bleaching: concerns and considerations // Canad. Dent. Assoc. – 1994. – N60. – P. 57-64.
7. McEvoy S.A. Chemical agents for removing intrinsic stains for vital teeth: I technique development // Quintessence Int. – 1989. – N20. – P. 379-8.
8. Miara P. Aesthetic treatment of discoloration of non-vital teeth // Pract. Periodont Aesthet Dent. – 1995. – N7. – P. 79-84.
9. Touati B., Miara P. Esthetic dentistry and ceramic restorations. - MARTIN DUNITZ. – 1999.
10. Turkun M., Turkun L.S. Effect of nonvital bleaching with 10% carbamide peroxide on sealing ability of resin composite restorations // Int. Endodontic J. - 2004. – vol. 37. – Iss. 1. – P. 52-60.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF WHITENING ENDOOPAESCENCE SYSTEMS ON THE RESTORATION OF DEVITALIZED TEETH

Kobakhidze G., Modebadze L., Vadachkoria N.

State Medical Academy of Georgia, Department of Stomatology and maxillo-fascial surgery

At the end 80s of the XX century bleaching of teeth became one of the most important issues in the stomatological industry. Currently there are two methods of bleaching: external and internal (endo bleaching) methods. It is proved that the adhesive ability of the tooth tissues reduces as a result of peroxide pene-

tration into enamel and dentine. Based on this, the aim of our study was to use the antioxidants for excluding the peroxides from tooth tissues and for rehabilitation of reduced adhesion. For this purpose we used central and side 36 healthy incisors, where after processing of tooth tissue with antioxidants and without them we studied the formation of micro rift between the operation material and dentine, and intensity of micro flowing by means of stereo microscope. We used 30% endo-opalescence as a bleacher and used 10% sodium acrobat as antioxidant.

As a result of experiment we found out that the teeth where we used antioxidant were not penetrated with metaline blue; unlikely, the

teeth where we did not use the same method we got the approximate result in the group of teeth, where for peroxide exclusion we performed the crown reconstruction not immediately, but after 7 days. During the whole experiment the teeth were kept in thermostat at 37°C in saliva to create the natural conditions for them.

In overall we can conclude that the deteriorated adhesive ability with peroxide influence can be improved by application of antioxidants.

**Key words:** Endoopalescence systems, restoration, teeth, antioxidants.

## РЕЗЮМЕ

### ВОЗДЕЙСТВИЕ ОТБЕЛИВАЮЩИХ СИСТЕМ ЭНДООПАЛЕСЦЕНСОВ НА РЕСТАВРАЦИЮ ДЕВИТАЛЬНЫХ ЗУБОВ

Кобахидзе Г.Д., Модебадзе Л.О., Вадачкория Н.Р.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра стоматологии и челюстно-лицевой хирургии*

Актуальной проблемой современной стоматологии является отбеливание зубов и их последующая реставрация. Отбеливание девитальных зубов связано с целым рядом трудностей. Во время эндоотбеливания адгезивность тканей зубов значительно понижается, что является, в основном, результатом проникновения пероксидов в эмаль и дентин. Известна целесообразность использования антиоксидантов для выведения из организма пероксидов и свободных радикалов.

Нами использованы антиоксиданты для выведения из ткани зуба пероксидов и восстановления пониженной адгезивности в постотбеливательном периоде.

Посредством стереомикроскопа нами изучены формирование микротрещин между каналом зуба и obturационными веществами и интенсивность микропросачивания.

Анализ полученных данных дает нам право рекомендовать использование антиоксидантов для восстановления нарушенной в результате пероксидационных процессов адгезивности тканей зуба, что даст возможность практикам стоматологам с наименьшими трудностями разрешить вопрос реставрации отбеленных девитальных зубов.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.В. Маргвелашивили*

*Научная публикация*

### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ГИДРОКСИАПАТИТА И БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кочиашвили Г.Т., Маргвелашивили В.В., Дидава Г.К.

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили*

В архитектуре костной ткани значительная роль возложена на кальций и фосфор. Больше половины веса костной пыли приходится на эти элементы. [2] Интерес вызывают факторы, ускоряющие репаративные процессы. Факторами роста в тромбоцитах являются пептиды близкие к гормонам. В отличие от гормонов

они обладают локальным действием, в свободной форме они в крови не имеются [8]. При высвобождении факторы роста обеспечивают мобилизацию необходимых для заживления клеток. Активированные клетки получают химический стимул к размножению и дифференциации. В них заложены многочисленные



потенциальные возможности, клетки могут трансформироваться в клетки костей, связок соединительной или эпителиальной ткани (фибробласты и остеобласты) [11,12]. Согласно данным литературы, при контакте имплантируемого материала с костными тканями происходит освобождение ионов Са и Р и их последующее оседание на коллагенном матриксе на границе гидроксиапатита и кости [7,14].

Исходя из вышеизложенного, особый интерес привлекает воздействие смеси гидроксиапатита и тромбоцитарной массы на репаративный остеогенез в эксперименте.

Целью нашего исследования явилось изучение местного воздействия гидроксиапатита и тромбоцитарной массы на течение репаративного остеогенеза в кости нижней челюсти кроликов.

**Материал и методы.** Эксперимент проведен на 30-и кроликах 4-5 месяцев. Обезболивание проводили 2% раствором лидокаина. На кость нижней челюсти кроликов операционным путем наносили стандартные дефекты диаметром в 6 мм и глубиной в 4-5 мм. У кроликов подопытной группы (15 животных) дефект заполняли имплантатом, а в контрольной группе (15 животных) - их же кровью. Источником ионов кальция использовали гидроксиапатит.

Нами применялись гранулы гидроксиапатита - гидроксиапол, изготовленные фирмой "Полистом". Гранулы имеют округлую форму, они пористые, керамические фрагменты (0,25 - 1 мм), размером 0,25=1 мм, химическая формула  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ . Их легко стерилизовать при температуре 180° на протяжении 30 минут. Богатую тромбоцитами плазму мы получали путем центрифугирования из крови кролика.

Для имплантации мы пользовались гранулами гидроксиапатита (0,25 – 1 мм) и смесью богатой тромбоцитами плазмы крови, которую получали путем центрифугирования крови в течение 12 мин. при скорости 2400 оборотов в минуту.

Спустя 7, 14, 21, 35 и 50 суток со дня операции декапировали по три кролика из каждой группы. Костные фрагменты нижней челюсти, содержащие дефекты, высвобождали из мягкой ткани, фиксировали в 10% нейтральном формалине, производили декальцинацию в 7% растворе азотной кислоты и помещали в целлоидин. Стружки красили гематоксилин-эозином и пикрофуксином.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования выявили, что процесс регенерации ткани начинается с момента ее травмирования, проявляясь в пролиферации и дифференциации клеточных элементов в зоне травмы. На раннем эта-

пе дифференциации, постепенно, проявляются контуры преостеобластов и остеобластов; на седьмой день с момента начала эксперимента отмечаются явления резорбции по краям дефекта с морфологической картиной новообразованной кости. Дефект заполняется клеточно-волоконистыми соединительными тканями, окружающими отдельные части имплантата. Обнаруживаются клеточные полоски, которые у подопытных животных на периферии принимают вид костных перегородок. Основным различием на данном этапе в зоне дефекта у кроликов подопытной и контрольной групп является более отчетливый регенеративный процесс в подопытной группе по сравнению с контрольной (рис. 1 и 2).



Рис. 1. Рентгенограмма. Нижняя челюсть кролика контрольной группы на 7-ой день. В зоне дефекта регенеративный процесс не наблюдается



Рис. 2. Рентгенограмма. Нижняя челюсть кролика подопытной группы на 7-ой день. На периферии дефекта отмечается слабая тень ренегата

На 14-й день с момента эксперимента у животных контрольной и подопытной групп в процессе остеогенеза выявлены незначительные изменения. В подопытной группе на данном этапе дефект заполнен остеогенной тканью, которая частично представлена нежной пере-



городчатой костной тканью, кальцификация костных перегородок более интенсивна, чем в контрольной. Продолжается процесс резорбции имплантанта с периферии к центру. Микрочастицы имплантанта окружены остеокластами и макрофаговыми элементами.

На 21-й день с начала эксперимента дефект нижней челюсти кроликов подопытной группы заполнен клеточно-волоконистой остеогенной тканью. На периферии дефекта отмечается интенсивное появление костных перегородок. Кровеносные сосуды расширены в центре. Вновь встречаются микрочастицы имплантанта. Дефекты нижней челюсти животных заполнены новообразованными костными клетками. На краю дефектов, в резорбированных участках происходит процесс интенсивного костеобразования. В подопытной группе процесс более интенсивный, чем в контрольной.

В подопытной группе на 35-й день отмечается значительная интенсификация остеогенеза по сравнению с контрольной. В контрольной группе дефект заполнен незрелыми костными тканями спонгиозного строения, а в подопытной группе отмечаются остеогенные структуры, которые по направлению центра переходят в грубоволокнистую костную ткань. В центре регенерата сохранены частицы имплантанта, которые окружены остеобластами.

На 50-й день в контрольной группе дефект пополнен костной тканью губчатого строения (рис. 3) На периферии регенерата отмечаются зоны новообразованной остеогенной ткани (рис. 5). В подопытной группе кость, развивая на месте регенерата, испытывает компактизацию. Отмечаются зоны с хорошо развитыми ориентированными остеонами. Границы между новообразованной и основной костью не наблюдаются. Новообразованная кость имеет высокую степень организации (рис. 4,6).



Рис. 3. Рентгенограмма. Нижняя челюсть кролика подопытной группы на 50-й день. Дефект заполнен новообразованной губчатой костью, которая претерпевает компактизацию на периферии



Рис. 4. Рентгенограмма. Нижняя челюсть кролика подопытной группы на 50-й день. Дефект заполнен новообразованной костью кортикального строения

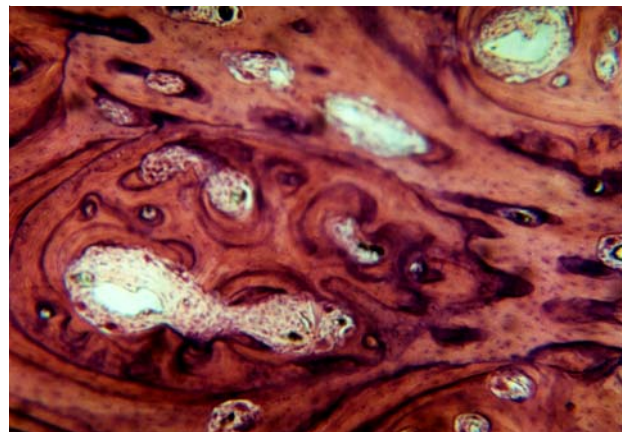


Рис. 5. Нижняя челюсть кролика контрольной группы на 50-й день. Новообразованная костная ткань на периферии дефекта. Окрашено гематоксин-эозином, увеличение X280

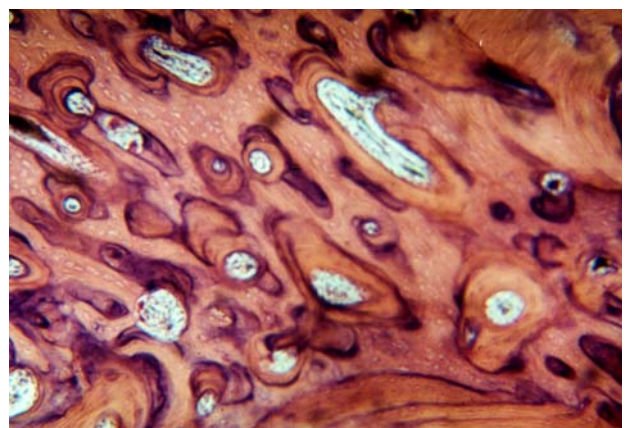


Рис. 6. Нижняя челюсть кролика подопытной группы на 50-й день. На всей площади регенерата выявляется новообразованная костная ткань. Хорошо развиты остеогенные структуры. Окрашено гематоксин-эозином, увеличение X280

Полученные результаты указывают на стимулирующую роль имплантируемого материала в процессе остеогенеза. Регенеративный процесс слабо выражен в начальной фазе остеогенеза и более интенсивен в его конечной стадии. Особого внимания заслуживает активация внутриклеточных компонентов под влиянием гидроксиапатита и тромбоцитарной массы, что, в свою очередь, вызывает активацию функции остеобластов костеобразования [3,13].

Активация репаративных процессов при местном воздействии гидроксиапатита и тромбоцитарной массы на последних стадиях объясняется активным участием ионов кальция и фосфора в процессе кальцификации [10]. Известно, что интравенное введение кальция в организм не вызывает стимуляции остеогенеза [2], а местное применение гидроксиапатитов вызывает активацию остеогенных реакций на поврежденном участке кости [4,8]. При контакте имплантата с костной тканью происходит высвобождение ионов Са и Р из гидроксиапатита и его оседание на коллагенном матриксе [5,6]. Использование гидроксиапатита для стимуляции остеогенеза обусловлено его структурой неорганического матрикса костной ткани [9].

В гидроксиапатите кальций составляет 38,7%, фосфор - 18%, количество кальция в костях позвоночных животных составляет 32-36%, фосфор - 16-20% [1]. Неорганический матрикс кости состоит, в основном, из кальция, фосфора и малого количества карбоната [3].

Таким образом, местное применение смеси гидроксиапатита и богатой тромбоцитами плазмы крови ускоряет процессы репаративной регенерации в кости нижней челюсти кроликов. Активация репаративных процессов более интенсивна в конечной стадии остеогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ნემსაძე ო. ფტორის როლი ძვლოვანი ქსოვილის ფიზიოლოგიასა და პათოლოგიაში. - 1997. - 83 გვ.
2. Головин Г.Г. Способы ускорения заживления переломов костей. - М.-Л.: 1999. - 157с.
3. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. - М.: 1998. - 142 с.
4. Кравченко А.А. // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1998. - N2. - С. 584.
5. Леонтьев В.К., Воложин А.И., Курдюмов С.Г. Применение новых препаратов - гидроксиапола и колапола в клинике (первые итоги) // Стоматология. - 1999. - N5. - С. 69-71.
6. Nortor M., Odell E. Thompson I. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: A human histologic study // Clin. Oral Impl. Res. - 2003. - N14. - P. 775:783.
7. Sonia M., Marcio F.M., Arthur B. Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction // L. Impl. Dentistry. - 2005. - N14. - P. 176-184.
8. Park Y.J., Lee Y.M., Park S.N. et al. Platelet derived growth factor releasing chitosan sponge for periodontal bone regenera-

- tion // Biomaterials. - 2000. - N21. - P. 153-159.
9. Ozcelik D., Turan T., Kabukcuoglu F., et al. Bone induction capacity of the periosteum and neonatal dura in the setting of the rat zygomatic arch fracture model // Arch Facial Plast Surg. - 2003. - N5. - P. 301-308.
  10. Olmsted-Davis E.A., Gugala Z., Camargo F. et al. Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors // Proc Natl Acad Sci USE. - 2003. - N100. - P. 877-882.
  11. Linkhart T., Mohan S., Baylink D.J. Growth factors for bone growth and repair: IGF v and BMP // Bone. - 1996. - N19. - P. 1-12.
  12. Liu L.S., Thompson A.Y., Heidarani M.A. et al. An osteoconductive collagen/hyaluronate matrix for bone regeneration // Biomaterials. - 1999. - N20. - P. 1097-1108.
  13. Murata M., Arisue M., Sato D. et al. Bone induction in subcutaneous tissue in rats by a newly developed DNA-coated atelocollagen and bone morphogenetic protein // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. - 2003. - N40. - P. 131-135.
  14. Itoh S., Kikuchi M., Takakuda K. et al. The biocompatibility and osteoconductive activity of a novel hydroxyapatite/collagen composite biomaterial, and its function as a carrier of rhBMP-2 // J. Biomed. Mater. Res. - 2001. - N54. - P. 445-453.

## SUMMARY

### HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF STIMULATING ROLE OF HYDROXYAPATITE AND PLATELET RICH PLASMA IN REPARATIVE PROCESSES IN EXPERIMENT

**Kochiashvili G., Margvelashvili B., Didava G.**

*Iv. Javakishvili Tbilisi State University, Georgia*

Calcium and Phosphorus are the basic elements in making the inorganic matrix of bone tissue. With the purpose of our research was to study the local effect of hydroxyapatite and Platelet Rich Plasma (P.R.P.) on the course of reparative osteogenesis.

We used hydroxyapatite granules made by the firm "Polystom" with the chemical formula  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ . Platelet Rich Plasma we have got from blood of rabbits by centrifuging.

Experiment was made on 30 rabbits. by operation the standard defects were created with the diameter of 66mm and the depth of 4-5mm on the mandibular bone of the rabbits. In the laboratory group defects were filled with hydroxyapatite and P.R.P., in control group with their own blood. After 7,14,21,35 and 50 days after operation three rabbits were taken from each group. Mandibular bone fractions with defects were relieved from soft tissue, were fixed in 10% neutral formalin and were stained with hematoxylin-eosine.

The study showed that in the study group at the initial stage of differentiation from the moment of traumatization the pre-osteoblast and osteoblast contour permanently appears. And in the control group the resorption processes were clearly expressed.

At the end of the experiment of 50 days in the experimental group the compaction of osteogenic structure was observed in all defect areas. Newly generated tissue underwent compaction.

The results of the experiment prove that the hydroxyapatite and

Platelet Rich Plasma has a stimulative role in the process of osteogenesis. Activation of the reparative processes is far more intensive at the final stage of osteogenesis.

**Key words:** osteogenesis, hydroxyapatite, Platelet Rich Plasma.

#### РЕЗЮМЕ

#### ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СМЕСИ ГИДРОКСИАПАТИТА И БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Кочиашвили Г.Т., Маргвелашвили В.В., Дидава Г.К.**

*Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили*

Кальций и фосфор являются основными элементами строения неорганического матрикса костной ткани. Целью нашего исследования явилось определение местного воздействия гидроксиапатита и тромбоцитарной массы на течение репаративного остеогенеза. В качестве источника ионов кальция и фосфора использовали гранулы гидроксиапатита (химическая формула  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Богатую тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования из крови кроликов.

Эксперимент проведен на 30-и кроликах 4-5 месяцев. Опе-

рационным путем на кости нижней челюсти кроликов формировали стандартные дефекты, диаметром 6 мм и глубиной 4-5 мм. У кроликов подопытной группы дефекты заполняли гидроксиапатитом и тромбоцитарной массой, а контрольной – их же кровью.

Спустя 7, 14, 21, 35 и 50 суток после операции декапитировали по три кролика из каждой группы. Костные фрагменты нижней челюсти, содержащие дефекты, высвобождали из мягких тканей, фиксировали в 10% нейтральном формалине и красили гематоксин-эозином.

В подопытной группе с момента травмирования на раннем этапе дифференциации проявлялись контуры преостеобластов и остеобластов, чего не наблюдалось в контрольной группе.

К концу эксперимента, на 50-й день в подопытной группе во всей зоне дефекта отмечается компактизация остеогенных структур, новообразованная кость имеет высокую степень организации, а в контрольной группе дефект заполнен только костной тканью губчатого строения.

Полученные результаты позволяют судить о стимулирующей роли гидроксиапатита и тромбоцитарной массы в процессе остеогенеза. Активация репаративных процессов была более интенсивной в конечной стадии остеогенеза.

*Рецензент: д.м.н., проф. С.А. Мгебришвили*

*Научный обзор*

## АРИТМИЯ СЕРДЦА И ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Абуладзе Г.В., Нарсия Э.В., Мамагтавршвили Н.Д., Николаишвили М.Г., Кантария Д.А.**

*НИИ кардиологии им. акад. М. Цинамдзгвршвили*

Несмотря на успехи в фармакотерапии застойной сердечной недостаточности (ЗСН), прогноз выживаемости у этой категории больных по сей день остается неблагоприятным.

Летальность при ЗСН может быть вызвана прогрессирующей дисфункцией левого желудочка, ишемией миокарда, нарушениями ритма сердца или церебрального кровообращения. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о высоком проценте случаев внезапной смерти – 20-65% [1,3,4,7].

Одной из наиболее распространенной пусковой причиной внезапной смерти являются желудочковые аритмии, которые у большинства больных протекают бессимптомно или же наблюдаются “пробежки” желудочковой тахикардии, желудочковые экстрасистолы высоких градаций, частые и сложные желудочковые аритмии, неустойчивая желудочковая тахикардия при регистрации ЭКГ. Вероятность возникновения сложных жизнеугрожающих аритмий значительно увеличивается при большом объеме и высоком давлении в полостях сердца в сочетании с резким уменьшением фракции выброса левого желу-



дочка и при неравномерном кровоснабжении в зонах гипо и/или акинезии миокарда.

Значительным звеном в патогенетической цепи ЗСН является активация нейрогуморальной системы, в частности, симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой. Активация симпато-адреналовой системы способствует нарушению ритма за счет прямого эффекта катехоламинов на миокард [17], усугублению нарушений гемодинамики, электролитного дисбаланса и развитию аритмии у этой категории больных.

По данным ряда авторов [2,11], желудочковые аритмии являются независимыми предикторами летального исхода и внезапной смерти. Больные с желудочковой аритмией и нарушением функции левого желудочка относятся к группе больных с особо высоким риском внезапной смерти [8,18]. Отмечена также взаимосвязь между частотой, видами аритмии и внезапной смертью.

Таким образом, на сегодняшний день следует выделить два основных прогностических фактора внезапной смерти – дисфункция левого желудочка и желудочковые аритмии. Поэтому, с целью профилактики внезапной смерти и улучшения прогноза заболевания необходимо улучшение гемодинамики и подавление желудочковой аритмии.

Среди многообразных лекарственных средств, оказывающих благоприятное влияние на основные патогенетические механизмы ЗСН, следует выбирать наиболее эффективные безопасные средства, пригодные для длительного применения.

При всех видах сердечной недостаточности (СН) ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы улучшают выживаемость больных, вызывают значительное уменьшение частоты возникновения и сложности (градации) желудочковых аритмий.

Сердечные гликозиды и негликозидные инотропные препараты бесполезны или вредны при ЗСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Терапия, направленная на коррекцию гемодинамических, нейроэндокринных нарушений, а также использование сердечных гликозидов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не оказывают благоприятного влияния на клиническое течение болезни [9,13,14,16]. Многие антиаритмические препараты (ААП) не эффективны или вызывают аритмогенные эффекты. У больных ХСН с клинически тяжело протекающим нарушением ритма, наряду с интенсивным лечением симптомов СН, из ААП следует применять амиодарон (кордарон). Структурные и электрофизиологические нарушения в сердечной мышце характерны для всех стадий ХСН и вызваны нейроэндо-кринными и

электролитными изменениями. Вышеуказанное является предикторами возникновения экстрасистолий, желудочковых аритмий, фибрилляции и трепетания предсердий.

Следует отметить, что на современном этапе проблема аритмии и СН по сей день считается неразрешенной.

У больных с ЗСН при нарушениях ритма сердца применение ААП, изолированно на фоне дисфункции левого сердца, проявляет проаритмогенное действие, увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, ухудшает степень ХСН.

Для больных с аритмиями и ЗСН в последнее время эффективно используются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы в комплексном лечении с ААП. Эффективность действия этих препаратов заключается не только в гемодинамических сдвигах, воздействием на структурно-функциональные нарушения миокарда, но и влиянием на электрофизиологическое ремоделирование мышцы сердца, модуляцию калиевых и кальциевых каналов. Эти препараты не являются специфическими антиаритмиками, однако их применение на фоне ХСН - новый фармакологический подход в лечении нарушений ритма сердца, в частности, при фибрилляции предсердий [6,10,14].

Вопрос контроля желудочкового ритма у больных с тахикардиями также является значимым лечебным мероприятием первого порядка. Урежение частоты ритма до 80-90 в мин. и его адекватный контроль улучшают гемодинамику и уменьшают клинические симптомы, опосредованные тахикардией. Больным с первично выявленной аритмией в условиях учащенного ритма, без клинической симптоматики целесообразно назначать бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция недигидропиридинового класса (верапамил, дилтиазем).

На фоне СН фибрилляция предсердий (ФП) проявляет некоторые особенности по сравнению с изолированной формой ФП. Структурные, электрофизиологические изменения в предсердиях, преимущественно при органической дисфункции сердца и ЗСН, уменьшают шанс восстановления синусового ритма, а также вероятность успеха электрокардиоверсии у больных с ФП. Возраст, степень ХСН, продолжительность ФП являются основными предикторами проведения электрической кардиоверсии [11,12,19].

На фоне ЗСН повторные эпизоды ФП возникают гораздо реже при использовании антиаритмиков в комбинации со стандартной терапией. Меньшим аритмогенным и антифибриллярным действием характеризуются препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид). У больных с умеренной и тяжелой формами СН при ФП

с эффективностью применяется амиодарон. Он увеличивает вероятность сохранения и поддержания синусового ритма, не влияет отрицательно на летальность, улучшает выживаемость.

Препараты I класса (флекаинид, хинидин, дизопирамид, пропафенон) поддерживают синусовый ритм, однако их применение в случаях ЗСН увеличивает риск летальности.

Новые антиаритмические препараты III класса – ибутилид, дофетилид, азимилид – со временем, возможно, займут место амиодарона в случае подтверждения их эффективности и безопасности при использовании у больных с СН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абуладзе Г.В. Хроническая сердечная недостаточность и аритмия: Стратегия оптимального лечения. – Тб.: 2004. – С. 8.
2. Голицын С.П. Грани пользы и риска в лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Сердце. – 2002. – том. 1. – N 2(2). – С. 57-64.
3. Капорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г., Шевелев В.И., Капорская Ю.С. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий // Бюлл. экспер. биол. – 2002. – N2. – С. 30-32.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Достижения в лечении сердечной недостаточности (по результатам многоцентровых исследований). – М.: 2000. – С. 58-59.
5. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г., Батыралиев Т.А. Инсульт и другие тромбоэмболические осложнения при мерцании предсердий. Часть IV. Выбор оптимального подхода и лекарственных средств для профилактики инсульта // Кардиология. – 2002. – N1. – С. 84-93.
6. Шлант Р.К., Александр Р.В. Клиническая кардиология. – 1998. – С. 576.
7. Berg M.P., Van den Hassink R.I. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors // Eur. Heart J. – 2001. – vol. 22. – N3. – P. 247-253.
8. Cannon D.S., Prystowsky E.N., Ведение больных с желудочковыми аритмиями // JAMA. – 2000. – vol. 3. – N4. – P. 22-31.
9. Franz M.R., Bode F. Mechano-electrical feed-back underlying arrhythmias: the atrial fibrillation casa // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2003. – N82. – P. 1-31, 168-174.
10. Falk R.H. Atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2001. – N344. – P. 1067-1078.
11. van Gelder I.C., Hagens V.F., Bosker H.A. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. – 2002. – N347. – P. 1834-1840.
12. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2001. – N22. – P. 1527-1560.
13. Hedblad B., Wikstrand I., Ianzon I., et al. Love dose metoprolol ER/XL and flurastatin slow progression of Carotid intima-media thickness: main results from beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plague study // Circulation. – 2001. – N103. – P. 1721-1726.
14. Harlitz I., Dellborg M., Karlson B. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of beta-blocker at hospital discharge // Cardiovasc. Drug Ther.

– 2001. – N14. – P. 589-595.

15. Kalman I.M., Sparks P.B. Electrical remodeling of the atria as a consequence of atrial stretch // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2001. – N12. – P. 51-55.

16. Marcus D., Flather N., Marcelo E. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure // Eur. Heart J. – 2005. – vol. 26. – N3. – P. 216-225.

17. Merit - HF Study Group. Effect of metoprolol CR/HL in chronic heart failure: metoprolol CR/HL randomized intervention trial in Congestive Heart Failure // Lancet. – 1999. – N353. – 2001. – N14. – P. 589-595.

18. Tasc force on sudden cardiac of the Europe Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – vol. 22. – P. 1374-1450.

19. The AF-CHF Investigators, rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation and Congestive Heart Failure trial // Am. Heart J. – 2002. – N144. – P. 597-607.

## SUMMARY

### HEART ARRHYTHMIAS AND CONGESTIVE HEART FAILURE

**Abuladze G., Narsia E., Mamamtavrishvili N., Nikolaishvili M., Kantaria D.**

*Institute of Cardiology, Tbilisi, Georgia*

Along with the successful pharmacotherapeutic achievements in patients with congestive heart failure survival rate in this category of patients still remains unfavourable.

Many antiarrhythmic drugs that cause proarrhythmic effect in patients with congestive heart failure, are characterized by narrow therapeutic window of action and their metabolism is usually changed. Patients with ventricular arrhythmias and disturbances of left ventricular function belong to group with elevated risk of sudden death and complex ventricular impairments are predictors of lethal outcome.

Use of ACE inhibitors, angiotensin II receptor inhibitors,  $\beta$ -blockers (in order to control ventricular rhythm during tachycardia) in combination with antiarrhythmic drugs increases effectiveness and safety of therapy, lowers degree of congestive heart failure development and improves prognosis of diseases of that kind. Utilization of nonarrhythmic drugs during treatment of arrhythmias including atrial fibrillation, is novel approach in the treatment with antiarrhythmic drugs.

**Key words:** heart failure, arrhythmias, inhibitors, tachycardia.

## РЕЗЮМЕ

### АРИТМИЯ СЕРДЦА И ЗАСТОЙНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Абуладзе Г.В., Нарсия Э.В., Мамамтавршвили Н.Д., Николаишвили М.Г., Кантария Д.А.**

*НИИ кардиологии им. акад. М. Цинамдзгвршвили*

Вероятность возникновения различных нарушений ритма сердца (сложные желудочковые аритмии, фибрилляция пред-



сердий) у больных с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), значительно увеличивается при структурном и электрическом ремоделировании миокарда, нейроэндокринной стимуляции.

Больные с желудочковой аритмией и нарушением функции левого желудочка относятся к группе больных с высоким риском внезапной смерти, а сложные желудочковые нарушения являются предикторами летального исхода.

В условиях ЗСН и фибрилляции предсердий изолированное лечение антиаритмическими препаратами вызывает аритмогенные эффекты (желудочковые аритмии), увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений и степень сердечной недостаточности. Применение нового фармакологического подхода (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы наряду с антиаритмиками) повышает эффективность и безопасность терапии в комплексном лечении нарушений ритма сердца.

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

Научная публикация

## PECULIARITIES OF LIPID PROFILE PARAMETERS IN CARDIAC PATIENTS WITH HYPO- AND HYPERTHYROIDISM

Chapidze G., Dolidze N., Williams M., Sharadze E., Latsabidze N.

*Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

Several studies have demonstrated that thyroid dysfunction may result in changes in quality of life, cholesterol metabolism, bone mineral density, the heart contractility and rate, atherosclerosis etc. [1,6-8]. The problem of thyroid disorders is especially important in cardiac patients. Moreover, it is considered that the heart is the major target organ of thyroid hormones [9].

Some studies have reported that hypothyroidism increases circulating levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TGs) [1,2], whereas hyperthyroidism is associated with decreased levels of lipid profile parameters [10]. It is well known that dyslipidemia, particularly elevated levels of LDL-C is the major risk factor for coronary atherosclerosis and causes progression of coronary artery disease [3,4]. In spite of increasing number of studies concerning thyroid disorders and dyslipidemia, the relationship between hypo/hyperthyroidism and atherogenic lipoprotein profile remains controversial. The goal of the present study therefore was to evaluate lipid profile in groups of selected hypo-, hyper- and euthyroid cardiac patients, most of which had coronary artery disease.

**Material and methods.** The design of the present study was case-control. A total number of in- and outpatients visited the Emergency Cardiology Center was 73. 35 patients were male, 38 - female (mean age – 54,9±7,6 years). In 32 patients coronary atherosclerosis was diagnosed by angiography, 4 - had cardiac syndrome X, 29 patients had undergone coronary artery bypass graft operation, 8 - per-

cutaneous coronary intervention. To exclude any effects of sex, age and some other risk factors on the risk of having abnormal levels of lipid parameters, the basic and control groups were representative. The exceptional risk factor was diabetes mellitus. Patients receiving lipid-modifying treatment and also preparations consisting of iodine (for example - amiodaron) were excluded from the study.

Thyroid dysfunction (hypo- and hyperthyroidism) was diagnosed on the background of patients' clinical status, detailed health interviews and abnormal serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels. In all patients fasting lipid profile and TSH were obtained. TC and TGs were determined enzymatically with "Labsystem" (FP-9) analyzer. LDL-C was calculated by the Friedewald formula. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was estimated after LDL-C and very low-density lipoprotein cholesterol were selectively removed from the plasma sample. TSH was assessed by immunosorbent assay (ELISA) for the quantitative determination of TSH in serum (normal TSH values – 0,3-6,2mIU/l).

The results were analyzed by variational statistical method. Mean square deviation ( $\bar{y}$ ) and standard deviation ( $m$ ) were calculated. To compare values Student's t-test was used. Differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

**Results and their discussion.** Taking into consideration the fact that hypothyroidism and diabetes mellitus both contribute to dyslipidemia, the patients were divided into the following four groups: the first group ( $n=15$ ) – hypothyroidism without diabetes mellitus; the second group

(n=13) – hypothyroidism with diabetes mellitus; the third group (n=16) – euthyroid patients without diabetes mellitus; the fourth group (n=16) – euthyroid patients with diabetes mellitus.

To assess the influence of hypothyroidism on lipid profile parameters the data of hypothyroid groups (I and II groups) were compared with the same data of euthyroid control groups (III and IV groups) (table).

Table. Lipid profile parameters in comparable groups (hypothyroidism)

Groups	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	TGs (mg/dl)
I (n=15)	278±10,3	187±8,8	58±3,7	168±10,1
II (n=13)	294±12,7	198±8,3	47±4,1	227±11,8
III (n=16)	213±9,6	141±6,2	56 ±3,6	142±7,3
IV (n=16)	246±11,2	162±7,9	50±2,9	193±7,0
P <sub>1-3</sub>	<0,001	<0,001	NS	<0,05
P <sub>1-4</sub>	<0,05	<0,05		<0,05
P <sub>2-3</sub>	<0,001	<0,001	NS	<0,001
P <sub>2-4</sub>	<0,01	<0,001		<0,01

As it is shown in the table hypercholesterolemia was common in all four groups. There were highly significant differences in the mean levels of TC and LDL-C between hypothyroid and euthyroid groups ( $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}<0,001$ ). Differences in the same parameters were found also between hypothyroid and diabetic patients ( $p_{1,4}<0,05$ ,  $p_{2,4}<0,01$ ), whereas no difference was registered in HDL-C. Mean values of antiatherogenic fraction of cholesterol were normal in all groups. Statistically significant relationship between comparable groups was noted in connection with TGs, although it should be emphasized that in the groups consisting of patients with diabetes mellitus the mean concentrations of TGs were higher. Statistically highly

significance was observed between patients with combination of hypothyroidism and diabetes and euthyroid controls ( $p_{2,3}<0,001$ ). Generally, the hypothyroid group in combination with diabetes mellitus (II group) had the highest levels of all atherogenic lipid parameters.

In order to examine whether hyperthyroidism is associated with abnormalities in lipid profile parameters, the patients were divided into the following three groups (the patients with diabetes mellitus were excluded): the first group (n=13) - hyperthyroid patients; the second group (n=16) - euthyroid patients; the third group (n=15) - hypothyroid patients.

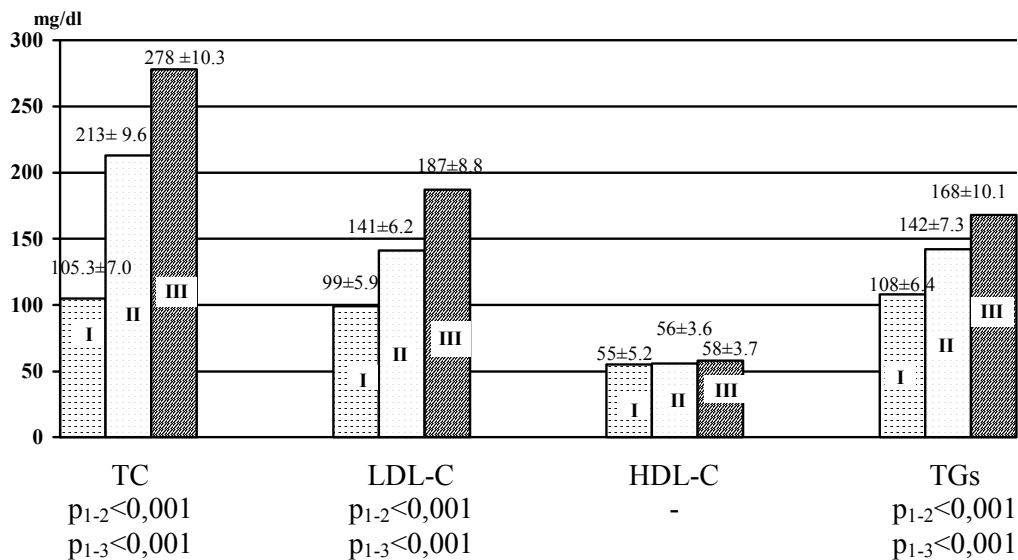


Figure. Lipid Profile Parameters in Comparable Groups (Hyperthyroidism)

As presented in the figure the patients with hyperthyroidism had normal mean values of all lipid parameters, whereas there were elevated levels of TC, LDL-C and TGs in euthyroid and hypothyroid patients. It should be noted that differences in all listed parameters between the comparable groups were statistically highly

significant ( $p$  value  $<0,001$ ). The highest levels of atherogenic lipid parameters were observed in hypothyroid group. No significant relationship was found between the groups in connection with antiatherogenic fraction of cholesterol - HDL-C. Its mean levels were normal in all patients.

Several studies suggested association between hypothyroidism and coronary artery disease [2,11,12]. Furthermore, in some surveys hypothyroidism emerged as an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction [1,5]. This fact may be explained by changes in lipid profile parameters in such a category of patients. However, a relationship of thyroid dysfunction with dyslipidemia is still an open question despite the fact that several clinical trials have addressed this issue. In hypothyroid patients our study confirmed the elevation of atherogenic lipid profile - one of the most important risk factors for coronary atherosclerosis. The patients with diabetes had higher levels of TGs. All parameters of lipid profile were normal in hyperthyroid patients.

In conclusion, the results of the present study indicate that thyroid dysfunction may play a potential independent role in contributing to an atherogenic lipid profile. Further investigations are needed to evaluate associations of thyroid disorders with traditional and non-traditional risk factors for coronary atherosclerosis.

#### REFERENCES

1. Гаркунова Л.В. Тиреоидные гормоны в регуляции сердечной деятельности // Тер. арх. – 2005. - N12. – P. 95-96.
2. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway C. The colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. – 2000. - N160. – P. 526-534.
3. Clearfield M.B. Future looks promising for the treatment of patients with coronary heart disease // JAMA. – 2004. - N104. - P. 1-2.
4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program adult treatment panel III guidelines // Circulation. – 2004. - N110. – P. 227-239.
5. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The rotterdam study // Ann. Intern. Med. – 2000. - N132. – P. 270-278.
6. Helfand M., Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update // Ann. Intern. Med. – 1998. - N129. – P. 144-158.
7. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid hormone action in the heart // Endocrine Rev. – 2005. – N 26(5). – P. 704-728.
8. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system // Am. J. Med. – 1990. - N88. – P. 631-637.
9. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone-targeting the heart // Endocrinology. – 2001. - N1. - P. 142, 11-12.
10. Kung A., Pang R., Lander I. et al. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism // Clin. Chem. – 1995. - N41. – P. 226-231.
11. Mya M.M., Aronow W.S. Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. – 2002. - N57. – P. M658-M659.
12. Perk M., O'Neill B.J. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression // Can. J. Cardiol. – 1997. - N13. – P. 273-276.

#### SUMMARY

#### PECULIARITIES OF LIPID PROFILE PARAMETERS IN CARDIAC PATIENTS WITH HYPO-AND HYPERTHYROIDISM

Chapidze G., Dolidze N., Williams M., Sharadze E., Latsabidze N.

*Emergency Cardiology Center, Tbilisi, Georgia*

The problem of thyroid dysfunction is very actual in cardiac patients. The aim of the present study was to evaluate lipid profile parameters in 73 hypo-, hyper- and euthyroid cardiology patients visited the Emergency Cardiology Center. Most of the patients had coronary artery disease. Thyroid dysfunction was diagnosed on the basis of patients' clinical status and blood thyroid stimulating hormone. In hypothyroid patients blood levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides were increased. In contrast, the patients with hyperthyroidism had normal concentrations of these parameters. Exception was antiatherogenic fraction of lipid profile – high-density lipoprotein cholesterol, which mean levels were normal in all patients' groups. It is noteworthy that the highest levels of atherogenic fractions were observed in the groups of patients who had hypothyroidism in combination with diabetes mellitus. In conclusion, the results of present study showed that thyroid dysfunction may play a potential independent role in changes of atherogenic lipid profile.

**Key words:** thyroid dysfunction, lipid profile parameters.

#### РЕЗЮМЕ

#### ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ГИПО- И ГИПЕРТИРЕОЗОМ

Чапидзе Г.Э., Дolidze Н.К., Вилиямс М.А., Шарадзе Е.С., Лацабидзе Н.Э.

*Центр неотложной кардиологии, Тбилиси*

Работа посвящена изучению одной из весьма актуальных проблем - нарушению функции щитовидной железы у больных кардиологического профиля. У 73-х пациентов в условиях стационара и амбулатории диагноз гипо- и гипертиреоза ставился на основании клинического статуса и уровня тиреотропного гормона в крови. У пациентов с гипотиреозом уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов были повышены, тогда как у пациентов с повышенной функцией щитовидной железы отмечались нормальные показатели указанных параметров. Исключением оказалась антиатерогенная фракция липидного профиля – холестерин липопротеинов высокой плотности, средний уровень которого во всех сравниваемых группах был нормальным. Следует указать, что в группе больных с гипотиреозом в комбинации с сахарным диабетом зарегистрированы чрезмерно высокие уровни атерогенных фракций. Исследование продолжается с целью уточнения связи нарушения функции щитовидной железы с традиционными и нетрадиционными факторами риска коронарного атеросклероза.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.Б. Чумбуридзе*

## НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ПОСТГЕПАРИНОВОЙ ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗЫ И ПАРАМЕТРОВ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кавтарадзе<sup>1</sup> Г.В., Сванидзе<sup>1</sup> Н.О., Шабуришвили<sup>2</sup> Т.Ш., Тананашвили<sup>3</sup> Д.Э., Наскидашвили<sup>3</sup> А.И.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1;  
<sup>2</sup>ООО “Клиника заболеваний сердца и сосудов”, <sup>3</sup>НИИ физики АН Грузии

Как известно, главной причиной ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклеротическое повреждение коронарных артерий различной степени, обуславливающее появление ишемических областей миокарда и, нередко, их некротизирование. Атеросклеротическая бляшка, как последний этап атерогенеза кроме тканевых компонентов состоит из принесенных кровью эфиров холестерина и кристаллов [2]. Множество авторов преимущество в атерогенезе придает повышению уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и уменьшению холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) плазмы крови [1]. Исходя из актуальности проблемы изучение атеросклероза и, в частности, особенностей нарушения липидного обмена (ЛО) при ИБС, было начато еще 50-60 годы прошедшего века [5].

Сохранение динамического равновесия концентрации ТГ в плазме крови происходит с помощью фермента экстрагепатического происхождения – липопротеинлипазы (ЛПЛ). ЛПЛ активизируется с помощью гепарина путем образования гепарин-ферментного комплекса [9]. Она непосредственно катализирует гидролиз ТГ, которые входят в состав крупнодисперсных липопротеинов – хиломикронов и холестеринов липопротеина очень низкой плотности (ЛПОНП) и регулирует их концентрацию в крови. Основной функцией ЛПЛ в организме человека является обеспечение клеток энергетически важным субстратом - жирными кислотами [8]. Нарушение ЛО может носить различный характер, однако, с возрастом растет и риск активации атерогенных механизмов [4,6,10].

В диагностике ИБС, несмотря на развитие неинвазивных методов, селективная коронарография считается эталонным методом [2,7]. Для получения информации структурных и функциональных возможностей миокарда, одним из достоверных методов является эхокардиография [7]. Активность ЛПЛ (а также, ее связь с параметрами ЛО) при ИБС мало изучена. Практически не имеется данных о взаимосвязи степени повреждения коронарных артерий (КА) и нарушения ЛО (в том числе, с активностью ЛПЛ).

Целью данного исследования явилось изучение особенностей активности липопротеинлипазы и липидного обмена при ишемической болезни сердца с учетом возраста и пола и поиск возможной связи изменений активности липо-протеинлипазы с функцией сократимости миокарда и данными коронарографии при ишемической болезни сердца.

**Материал и методы.** Нами обследованы 47 пациентов с ИБС (15 женщин, 32 мужчин). С инфарктом миокарда - 16, нестабильной стенокардией - 20 и аритмией - 11. Больные были разделены на 3 возрастные группы: I - <50 лет (n=14); II - 50-59 лет (n=14); III - ≥60 лет (n=19). Коронарография была проведена с использованием аппарата SIEMENS POWERMOBIL (Германия, 2003 г.) с применением чрезкожной пункции бедренной артерий. Эхокардиографическое исследование проводилось в режимах M и 2D, а доплерЭхоКГ на аппарате Sonolayer SSA-260A (фирма TOSHIBA, Япония) с определением показателей размеров левого желудочка и функции сократимости.

Из показателей ЛО иммуноферментным методом на фотометре Photometer 5010 (Boehringer Mannheim) и кит-набора фирмы Humana были определены общий холестерин (ОХ), ТГ, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. Активность фермента ЛПЛ определялось потенциометрическим методом [3].

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением t критерия Стьюдента и компьютерной программы Statistica v 5.0.

**Результаты и их обсуждение.** Достоверной разницы между показателями параметров ЛО в выделенных возрастных группах не обнаружено. Однако, как видно из диаграммы 1, наблюдается достоверная разница в показателях активности ЛПЛ ( $p_{1-2}=0,027$ ,  $p_{1-3}<0,001$ ,  $p_{2-3}=0,035$ ). В подгруппах, разделенных по половому признаку, достоверных различий между показателями активности ЛПЛ не выявлено.

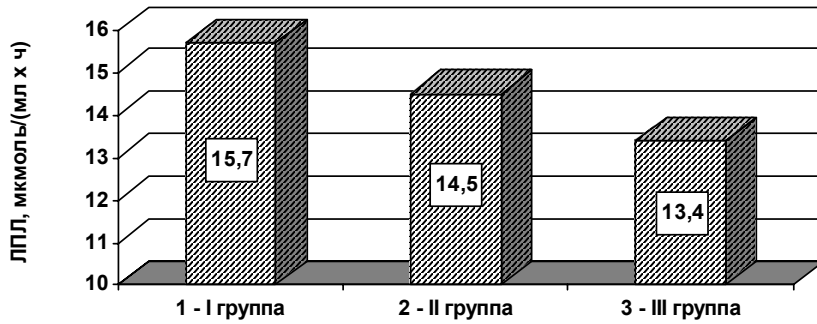


Диаграмма 1. Показатели активности ЛПЛ в различных возрастных группах.

Нами установлены достоверные коррелятивные связи между показателями активности ЛПЛ и параметрами, полученными инструментальными методами диагностики ИБС.

Выявлено, что степень повреждения в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (в %) находится в обратной корреляции с уровнем активности ЛПЛ (график 1).

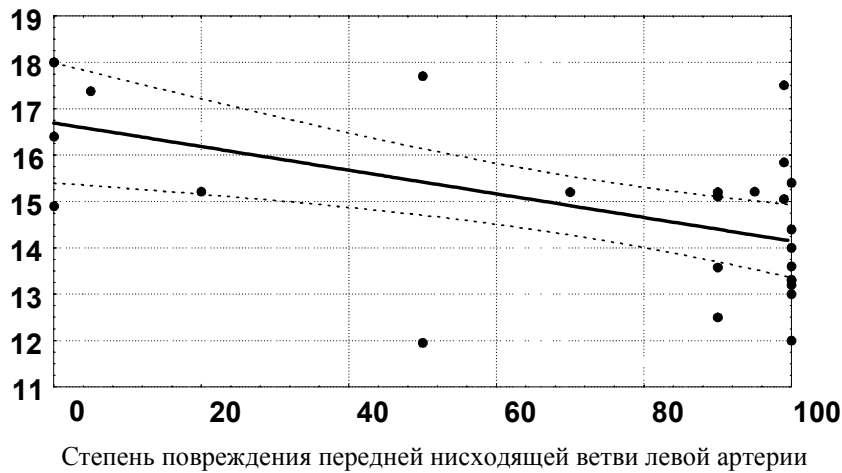


График 1. Коррелятивная связь коронарографически выявленной степени повреждения в передней нисходящей ветви левой артерии с уровнем активности ЛПЛ

Эхокардиографическим исследованием нами установлена прямая корреляционная зависимость фракции выброса (в %) с уровнем активности ЛПЛ (график 2).

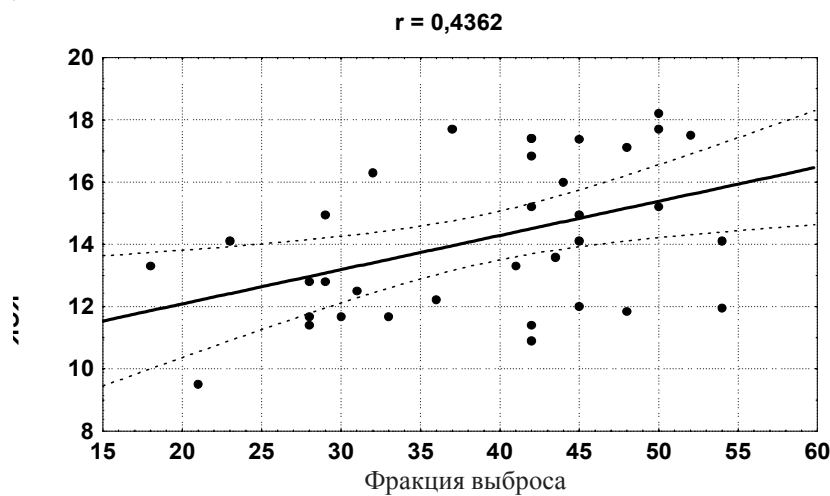


График 2. Корреляционная зависимость между фракцией выброса и уровнем активности ЛПЛ



Данные корреляционной зависимости между параметрами ЛО и показателями параметров, исследованных

инструментальными методами диагностики ИБС приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Корреляционная зависимость между данными коронарографического исследования и показателями параметров ЛО

Артерия/Ветвь артерий	ОХ	ТГ	ЛПОНП	ЛПВП	ЛПНП
левая: ствол	-0,0133	-0,2638	-0,2665	0,0559	0,0323
передняя нисходящая	0,1804	0,1924	0,1913	0,1004	0,1640
проксимальная	0,1333	0,0164	0,0181	0,0170	0,1462
средний сегмент	0,2034	0,1802	0,1784	-0,0133	0,1949
огигающая	-0,0020	0,0988	0,1050	-0,1003	-0,0200
проксимальная	-0,1718	-0,2529	-0,2500	0,2512	-0,1697
средняя	0,3497 p=0,016	0,4636 p=0,001	0,4686 p<0,001	-0,3450 p=0,018	0,3236 p=0,026
дистальная	-0,4070 p=0,005	-0,3048 p=0,037	-0,3065 p=0,036	0,1412	-0,3990 p=0,005
I маргинальная	-0,3181 p=0,029	-0,1318	-0,1312	0,1031	-0,3305 p=0,023
правая	0,1468	-0,0368	-0,0363	-0,2205	0,1771

Таблица 2. Корреляционная зависимость между данными эхокардиографического исследования и показателями параметров ЛО

Параметры	ОХ	ТГ	ЛПОНП	ЛПВП	ЛПНП
толщина перегородки	0,2241	0,2215	0,2242	0,0427	0,1995
толщина задней стенки	0,2325	0,2184	0,2205	-0,0068	0,2139
Объем левого желудочка					
end diastola	-0,3318	-0,2127	-0,2144	-0,0739	-0,3317
end systola	-0,1217	-0,1723	-0,1714	-0,0288	-0,0956
фракция выброса	-0,0461	0,0352	0,0352	0,3548 (p=0,036)	-0,0911

Как видно из таблиц, коронарографически установленная степень повреждения левой коронарной артерии, в частности, средняя область огигающей ветви коррелирует с параметрами ЛО. Фракция выброса находится в прямой корреляционной зависимости с уровнем ЛПВП в крови.

В результате анализа полученных нами данных следует заключить, что активность ЛПНП у больных ИБС с возрастом достоверно понижается. Достоверной разницы в показателях этого параметра по половому признаку не выявлено. Данные позволяют также предположить, что активность ЛПНП и параметры ЛО влияют на степень повреждения, в основном, левой коронарной артерии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ვისრსაღაძე დ.კ. მეტაბოლური სინდრომი – რეალობა და პერსპექტივები. – თბ.: “დედა ენა”. – 2000. – 125 გვ.
2. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. – том 1. - Киев: “КНИГА-ПЛЮС”. – 1998. - 457 с.
3. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической

4. Мычка В.Б. Артериальная гипертензия и ожирение // Consilium provisorum. – 2002. - N5. – С. 8-21.
5. Таддей-Петерс В. Роль липопротеинов в сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза // Журнал для врачей “Лаборатория”. – 1998. - N9. - С. 13-17.
6. Rip J. et al. Serum lipoprotein lipase concentration and risk for future coronary artery disease. The EPIC-Norfolk prospective population study // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2005. – (Epub ahead of print).
7. Samain E., Farah E., Leseche G., Marty J. Guidelines for perioperative cardiac evaluation from the American College of Cardiology/American Heart Association task force are effective for stratifying cardiac risk before aortic surgery // J. Vasc. Surg. – 2000. – N 31(5). – P. 971-9.
8. Thompson G.R. ed. A handbook of hyperlipidaemia. - London: Current Science. – 1991. - P. 43-44.
9. Visser L., Zuurbier C. J. Overestimation of plasma nonesterified fatty acid concentrations in heparinized blood // Circulation. – 2004. - N110. – P. 328.
10. Wong N.D. et al. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome // Am. J Cardiol. – 2003. – N 91(12). – P. 1421-1426.

## SUMMARY

### SOME PECULIARITIES OF THE ACTIVITY OF POSTHEPARIN LIPOPROTEIN LIPASE AND PARAMETERS OF LIPID METABOLISM AT ISCHAEMIC HEART +DISEASE

Kavtaradze<sup>1</sup> G., Svanidze<sup>1</sup> N., Shaburishvili<sup>2</sup> T., Tananashvili<sup>3</sup> D., Naskidashvili<sup>3</sup> A.

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases №1 TSMU, <sup>2</sup> “Clinics of Heart and Vascular Diseases” ltd.,  
<sup>3</sup> E.Andronikashvili Institute of Physics, Georgian Academy of Sciences

The study of the relation of atherosclerosis with lipid metabolism (LM) remains still very important. The aim of presented work was the investigation of peculiarities of lipoprotein lipase (LPL) and LM at IHD in different age and sex groups; also the search of possible relation of LPL activity changes with myocardial contractility function and coronarography data at IHD. 47 patients (15 females, 32 males) with IHD were investigated. They were divided on 3 groups: 1 - <50 years (n=14); 2 - 50-59 years (n=14); 3 - ≥60 years (n=19). Patients were investigated by coronarography and echocardiography. Main parameters of LM were determined by enzyme-linked immunoassay. LPL activity was defined by potentiometric method.

It was observed significant difference between levels of LPL activity of different age groups ( $p_{1,2}=0,027$ ,  $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}=0,035$ ). Significant difference in this parameter by sex feature did not

observed. The degree of damage in anterior descending branch of left coronary artery negatively correlated with LPL activity ( $r=-0,5598$ ,  $p<0,001$ ). Ejection fraction (EF) revealed positive correlation with LPL activity ( $r=0,4362$ ,  $p=0,002$ ). The degree of damage of left coronary artery, in particular, medial segment of circumflex branch correlated with LM parameters. EF positively correlated with high-density lipoprotein cholesterol blood level ( $r=0,3548$ ,  $p=0,036$ ).

LPL activity in patients with IHD significantly decreased with aging. From obtained results it will be supposed that LPL activity and LM parameters influences on the damage degree, basically, left coronary artery.

**Key words:** ischemic heart disease, lipid metabolism, lipoprotein lipase, atherosclerosis, coronary arteries.

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ ПОСТГЕПАРИНОВОЙ ЛИПОПРОТЕИНАЗИ И ПАРАМЕТРОВ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кавтарадзе<sup>1</sup> Г.В., Сванидзе<sup>1</sup> Н.О., Шабуршвили<sup>2</sup> Т.Ш., Тананашвили<sup>3</sup> Д.Э., Наскидашвили<sup>3</sup> А.И.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1;  
<sup>2</sup>ООО “Клиника заболеваний сердца и сосудов”, <sup>3</sup>НИИ физики АН Грузии

Изучение связи атеросклероза с липидным обменом (ЛО) по сей день остается актуальной проблемой. Целью данного исследования явилось изучение особенностей активности липопротеинлипазы и липидного обмена при ишемической болезни сердца с учетом возраста и пола и поиск возможной связи изменений активности липопротеинлипазы с функцией сократимости миокарда и данными коронарографии при ишемической болезни сердца.

Нами исследованы 47 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (15 женщин, 32 мужчин). Они были разделены на 3 возрастные группы: 1 - <50 лет (n=14); 2 - 50-59 лет (n=14); 3 - ≥60 лет (n=19). Больные исследованы коронарографическим и эхокардиографическим методами. Иммуноферментным методом определены основные показатели ЛО. Активность фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) определялась потенциометрическим методом. Выявлена достоверная разница в показателях активности ЛПЛ в разных возрастных группах ( $p_{1,2}=0,027$ ,  $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}=0,035$ ). Достоверной разницы

в показателях этого параметра по половому признаку не наблюдается. Степень повреждения в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии находится в обратной корреляции с уровнем активности ЛПЛ ( $r=-0,5598$ ,  $p<0,001$ ). Фракция выброса (ФВ) выявила прямую корреляционную зависимость с уровнем активности ЛПЛ ( $r=0,4362$ ,  $p=0,002$ ). Степень повреждения левой коронарной артерии, в частности средняя область огибающей ветви, коррелирует с параметрами ЛО. ФВ находится в прямой корреляционной зависимости с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности в крови ( $r=0,3548$ ,  $p=0,036$ ).

Активность ЛПЛ у пациентов с ИБС с возрастом достоверно понижается. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что активность ЛПЛ и параметры ЛО влияют на степень повреждения, в основном, левой коронарной артерий.

Рецензент: д.м.н. М.Г. Сулаквелидзе

## EDUCATION AND CORONARY HEART DISEASE

Danelia M.

National Institute of Health, Tbilisi, Georgia

The rise of mortality from CHD during the last decade cannot be explained by changes in traditional risk factors only. Psychosocial factors are mentioned as one of the causes of negative dynamics [3,6]. Especially when according to structural changes in society the role of social and psychological factors increased. As it's known that changes in economical relationships, reorganisation of society according to social or their indicators induces or provokes stress and increases demands for adaptation abilities.

Education deserves special attention. It is recognized as one of important characteristics of socioeconomic status (SES) and therefore - predictors of cardiovascular diseases and its risk factors, although the direction of relationship between SES and CVD is not stable [1,2].

**Material and methods.** Basic group was composed by the patients from 3 cardiological departments of city hospitals situated in different districts of Tbilisi. Different forms of CHD – MI, unstable angina were identified on the basis of case histories, according to clinical data and ECG. Control group was composed from practically healthy people as age and sex match of the basic group. Traditional cardiovascular risk factors were defined according to medical history data. Participants were asked to fill in extensive questionnaire.

**Results and discussion.** Men with higher education prevailed in both case and control groups, women with specialized secondary education represented the majority in basic group and higher education - in the control group (table).

Table. Distribution of case and control subject by education

Education	Men		Women	
	Basic Group	Control Group	Basic Group	Control Group
noncomplete secondary	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (2,7%)	0 (0%)
secondary	19 (15,1%)	4 (3,2%)	10 (13,5%)	1 (1,4%)
specialized secondary	32 (25,4%)	33 (26,2%)	33 (44,6%)	9 (12,2%)
non-complete higher	6 (4,8%)	6 (4,8%)	4 (5,4%)	3 (4,0%)
higher	68 (53,9%)	82 (65,0%)	25 (33,8%)	61 (82,4%)

Comparison according to age groups revealed following trend: 65 and more years old men with higher education were 9,3% of the case group and 5,6% of the control group, in 55-64 years age group – their number was almost equal (10,4% and 9,5%), in 45-54 and 35-54 years old men the correlation changed direction - subjects with higher education prevailed in the control group (11,9% and 19,0% in the case group and 19,0% and 23,0% in the control group correspondingly), the difference increased in 25-34 years old men (2,3% and 7,9% correspondingly).

Comparison of women showed the same trend, but the difference was more significant. 65 and more and 55-64 years old women with higher education prevailed in the case group 5,4% and 9,4% compared to control group 4,1% and 8,1%. 45-54 and 35-44 age groups women with higher education composed 10,8% and 8,1% in the case group and 28,4% and 39,2% in the control group. Statistical analysis showed that difference in these two groups became statistically significant (OR 0,3 and 0,13; 95%

CI 0,11-0,80 and 0,04-0,38; p 0,01 and 0,0001 correspondingly).

Education has been the most frequent measure because it does not usually change (as occupation or income might) after young adulthood, information about education can be obtained easily, and it is unlikely that poor health in adulthood influences education level. Negative correlation between education and CHD risk-factors was shown in several countries [4, 7, 10] and proved by meta-analyses [5]. However, other measures of SES have merit, and the most informative strategy would incorporate multiple indicators of SES.

Georgia is in the transitional period and probably in several years education and CHD will have negative correlation.

### REFERENCES

1. Bobok M, Hertzman C, Marmot M. Own education, current conditions, parental material circumstances, and risk of myocar-

- dial infarction in a former communist country // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2000. - N54. – P. 91-96.
2. Bosma H., Appels A., Sturmans F., Grabauskas V., Gostautas A. Educational level of spouses and risk of mortality: the WHO Kaunas-Rotterdam intervention study (KRIS) // *Int. J. Epidemiol.* – 1995. - N24. – P. 119-26.
3. Chang Ch.L., Shipley M.J., Marmot M.G., Poulter N.R. Can cardiovascular risk factors explain the association between education and cardiovascular disease in young women? // *Journal of Clinical Epidemiology.* – 2002. – N 55(8). – P. 749-755.
4. Colhoun H., Rubens M., Underwood R., Fuller J. Cross sectional study of differences in coronary artery calcification by socioeconomic status // *BMJ.* – 2000. - N321. – P. 1262-1263.
5. Gonzalez M.A., Artalejo F.R., Calero J.R. Relationship between socioeconomic status and ischaemic heart disease in cohort and case-control studies: 1960-1993 // *Int. J. Epidemiol.* – 1998. - N27. – P. 350-358.
6. Hoeymans N., Smit H.A., Verkleij H., Kromhout D. Cardiovascular risk factors in relation to educational level in 36000 men and women in The Netherlands // *Eur. Heart. J.* – 1996. – N 17(4). – P. 518-25.
7. Kilander L., Berglund, L., Boberg, M., Vessby, B., Lithell, H. Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men // *Int. J. Epidemiol.* – 2001. - N30. – P. 1119-1126.
8. Kim S., Symons M., Popkin B. Contrasting Socioeconomic Profiles Related to Healthier lifestyles in China and the United States // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. - N159. – P. 184.
9. Olsson A.G. Psychosocial factors and coronary heart disease // *Current Atherosclerosis Reports.* – 2004. - N6. – P. 1-2.
10. Osler M., Gerdes L.U., Davidsen M., Bronnum-Hansen H., Madsen M., Jorgensen T., Schroll M. Socioeconomic status and trends in risk factors for cardiovascular diseases in the Danish MONICA population // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2000. - N54. – P. 108-113.

## SUMMARY

### EDUCATION AND CORONARY HEART DISEASE

**Danelia M.**

*National Institute of Health, Tbilisi, Georgia*

In Georgia, like the other post soviet republics CHD morbidity is increasing, especially among young and middle aged people i.e. among those who should have the most working ability that points at both individual and social significance of the problem. CHD is becoming more and more common among rural inhabitants, different professional groups involved not only in mental but also in physical work. There is growing evidence that socioeconomic status (SES) is one of predictors of coronary heart disease and its risk-factors, though the direction of the relation-

ship is not stable and differs by countries [8, 9]. SES is characterized by factors as education, occupation, income, housing conditions, etc. Education is the most widely used measure of socio-economic status in epidemiologic studies. Our research aimed assessment of the relationship between education and coronary heart disease that will contribute to selection of target groups and correct planning of primary and secondary prevention measures. A case-control study was carried out. The study results indicate that Georgia is in the transitional period and probably in several years education and CHD will have negative correlation.

**Key words:** coronary heart disease, psychosocial factors, socio-economic status, education.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБРАЗОВАНИЯ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ГРУЗИИ

**Дanelia M.Д.**

*Национальный институт здоровья*

В Грузии, как и в большинстве пост-советских республиках показатель заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) растет, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, т.е. наиболее трудоспособной части населения, что указывает как на индивидуальное, так и на социальное значение проблемы. На сегодняшний день распространенность ИБС отмечается и среди сельского населения, представителей различных профессий, занимающихся как умственным, так и физическим трудом. Известно, что социально-экономический статус (СЭС) оказывает влияние на развитие ИБС и вызывающие ее риск факторы. Связь между СЭС и ИБС не стабильна и отличается по странам. Определяющими СЭС факторами являются: образование, должностной статус, доход, жилищные условия и т.д. В эпидемиологических исследованиях чаще всего изучают образование. Целью нашего исследования явилось определение взаимосвязи образования и ИБС в Грузии. Изучение указанного вопроса позволит выделить целевые группы и соответственно обеспечит правильное планирование мер первичной и вторичной профилактики. Наблюдались 200 больных ИБС, жителей разных районов Грузии, находившихся на лечении в 3-х кардио-логических клиниках г. Тбилиси. Контрольную группу составили 200 практически здоровых лиц. Исследование проведено методом случая-контроля. Результаты нашего исследования выявили возможность развития в будущем негативной корреляции между уровнем образования и развития ИБС.

*Рецензент: д.м.н., проф. Б.Х. Рачвелишвили*

## СОСТОЯНИЕ ПСИХИКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Гегенава Т.А., Кавтарадзе Г.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней N1*

Ангиопластика кровеносных сосудов является распространенным и эффективным методом лечения быстро прогрессирующей и резистентной к медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Однако, несмотря на улучшение клинических данных у большинства оперированных больных, уровень жизни и показатели трудоспособности не улучшаются.

Ввиду акцентирования именно на положительные результаты аортокоронарного шунтирования и ангиопластики коронарных кровеносных сосудов, часто за рамками внимания остаются изменения в психо-эмоциональной сфере, однако не вызывает сомнения то обстоятельство, что болезни системы сердца и сосудов и методы, предложенные для их лечения: операции на открытом сердце и ангиопластика коронарных кровеносных сосудов, остаются значительным стрессогенным фактором, влияющим на уровень жизни и процесс выздоровления. Патология психической сферы обуславливает те болезни сердечно-сосудистой системы, которые во многих случаях нуждаются в инвазивной интервенции.

Известно, что одним из значительных факторов риска развития ИБС является депрессия. Она отрицательно влияет на прогноз ИБС после того, как диагноз уже поставлен. Установлено также, что больные с ИБС чаще впадают в депрессию, чем здоровые люди [3].

Учитывая коморбидизм расстройства характера и тревожного расстройства, нежелательно выявление взаимосвязи между тревожным расстройством и ИБС.

Следует отметить, что нарушение сна также часто способствует повреждению коронарных кровеносных сосудов.

Существует гипотеза о том, что нарушение сна влияет на циркадный ритм, деятельность иммунной системы и резистентность организма к стрессам, вредит здоровью и повышает число манифестированных заболеваний ИБС, что более выражено среди больных синдромом тревожности и депрессии.

Целью нашего исследования явилось изучение психической сферы у пациентов, которым проведена ангиопластика коронарных кровеносных сосудов.

**Материал и методы.** Нами наблюдались 70 больных (20 женщин и 50 мужчин) спустя несколько дней после ангиопластики коронарных кровеносных сосудов. Средний возраст исследованных пациентов колебался в пределах 40-75 лет. Основным диагнозом, ввиду чего им была произведена ангиопластика коронарных кровеносных сосудов, был острый коронарный синдром в 35 (50%) случаях, нестабильная стенокардия - в 14 (20%) и острый инфаркт миокарда в 21 (30%) случае. Статистическая обработка полученных в результате исследования данных производилась с помощью t критерия Стьюдента и по программе Statistica 5.0

Депрессия оценивалась по анкете депрессии Бека (Beck depression scale) [цит. по 1], которая состоит из 21-го вопроса и позволяет оценить состояние в течение последних двух недель, включает вопросы о чувствах угнетенности, неуспешности, наказанности, виновности, разочарованности. Анкета депрессии Бека производит также оценку трудоспособности человека, проблем связанных со сном, соматических симптомов. Тревожность оценивалась по вопроснику Спильбергера [цит. по 2].

Вопросник Спильбергера состоит из 2-х частей, каждый из них включает 20 вопросов. По первой части производится оценка общего состояния человека за последние несколько дней, и ее условно называют вопросником для оценки персональной тревожности. Она оценивает трудоспособность человека, его душевное состояние, как он переживает мелочи, насколько часто бывает счастливым, довольным, спокойным и упорядоченным. Вторая часть состоит также из 20-и вопросов, оценивает состояние человека в момент опроса; эту часть условно называют вопросником реактивной тревожности. Нами исследовалась также симптоматика нарушений сна.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ проведенного нами исследования выявил, что из 70-и исследованных нами больных депрессия не отмечалась только у 14-и пациентов (20%), в легкой степени обнаружена у 33-х (41,14%), а в средней и тяжелой степени - у 23-х (32,85%) больных. Результаты проведенного нами опроса представлены в диаграмме 1.



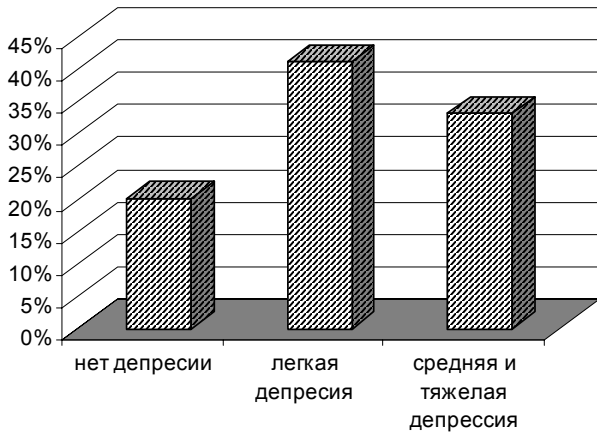


Диаграмма 1. Показатели депрессии у больных после ангиопластики

Персональная тревожность в низкой степени была выражена у 4-х пациентов (5,71%), в средней степени - у 28-и (40%), в высокой степени - 38-и (54,28%) пациентов (диаграмма 2).

Что касается тревожности в процессе исследования (т.н. реактивная тревожность), она в высокой степени была выражена у 5-и пациентов (7,14%), не выражена у 41-го (58,57%), в средней степени - у 24-х (34,28%) (диаграмма 2).

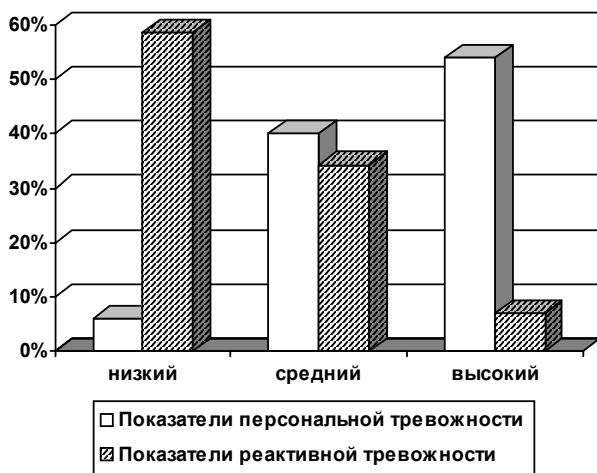


Диаграмма 2. Показатели персональной и реактивной тревожности

Симптоматика нарушений сна из 70-и исследованных пациентов не выявлена у 19-и пациентов (27,14%), в различной степени выражена у 51-го пациента (72,85%). 10 пациентов (20%) не могли заснуть, у 23-х (45%) отмечался прерывистый сон, у 18-и (35%) были нарушены все фазы сна (диаграмма 3).

Результаты исследования еще раз подтверждают взаимосвязь ИБС и депрессии, которая, на наш взгляд, осуществляется нижеприведенными механизмами.

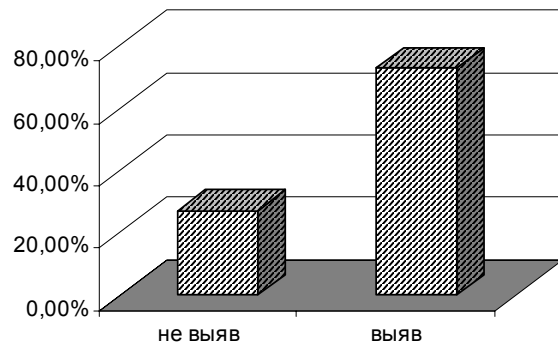


Диаграмма 3. Показатели нарушения сна

Первый возможный механизм состоит в том, что у больных депрессией отмечаются все те риск-факторы, которые характерны для ИБС: они чаще являются курящими и, по-видимому, реже принимают медикаменты и реже получают социальную поддержку.

Вторым возможным механизмом является биологическая связь между депрессией и ИБС. Оказалось, что у больных депрессией повышено количество кортизола и норадреналина, что увеличивает артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Изменение частоты сердечных сокращений связано с нарушением симпатико-парасимпатического баланса, которое может усугубить аритмию и явиться причиной развития внезапной смерти.

Исходя из того, что у пациентов, перенесших ангиопластику коронарных кровеносных сосудов, тревожное состояние в высокой степени выявлено в 47-и (67%) случаях, депрессия - в 27-и (39%) следует заключить, что между степенью окклюзии коронарных сосудов и патологией психической сферы существует определенная корреляция.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ерман А.Е. Возможности применения нового антидепрессанта тианептина у пациентов желудочкового нарушения ритма не ишемического генеза // Вестник аритмологии. – 2001. - N21.
2. Михайлову Б.В., Седюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в обще соматической медицине. - ISSN 1815-8420.
3. Appels Ad., Frits W.B., Jim B.M., Brugeman C., de Baets M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease // Psychosomatic Medicine. – 2000. - N62. – P. 601-605.
4. Bush D.E., Ziegelstetn R.C., Tayback M. et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 2001. - N88. – P. 337-41.
5. Druss B.G., Bradford D.W., Rozenhek R.A., Radford M.J., Krumholz H.M. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction // JAMA. – 2000. - N283. – P. 506-11.
6. Connerney I., Shapiro P.A., McLaughlin J.S., Bagiella E., Psloan

- R. Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12- month outcome: a prospective study // *Lancet*. – 2001. - N358. – P. 1766-71.
7. Mark D., Lacroix A.Z., Spertus J.A., Hecht J., Russo J. Depression predicts revascularization procedures for 5 years after coronary angiography // *Psychosomatic medicine*. – 2003. - N65. – P. 229-236.
8. Zellweger M.J., Osterwalder R.H., Langewitz W., Pfisteres M.E. Coronary artery disease and depression // *European Heart Journal*. – 2004. - N25. – P. 3-9.
9. Oconnor C.M., Curbel P.A., Serbruarry V.L. Depression and ischemic heart disease // *Am. Heart J.* – 2000. - N140. – P. 63-9.
10. Pignay-Demarta V., Lesperance F., Demarta R.G. et al. Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. - N75. – P. 314-21.
11. Tumer S.C., Bethell H.J., Evans J.A. et al. Patient characteristic and outcomes of cardiac rehabilitation // *J. Cardiopulm Rehabil.* – 2002. - N22. – P. 253-60.
12. Ulla M., Gustafsson E. Fragmented sleep and tiredness in males and females one year after percutaneous transluminal coronary angioplasty // *Journal of advanced nursing*. – 2001. – N 34(2). – P. 203-211

## SUMMARY

### OCCURRENCE OF PATHOLOGIES OF THE PSYCHIC SPHERE AMONG THE PATIENTS IN THE PERIOD OF THE ANGIOPLASTY ON CORONARY BLOOD VESSELS

Gegenava T., Kavtaradze G.

*Department of Internal diseases №1, Tbilisi State Medical University*

The aim of our study was to reveal pathologies of the psychic sphere (symptomatology of alarm disorders, depression and sleep disturbance) in several days after the angioplasty on coronary blood vessels.

There have been examined 70 patients (20 women and 50 men) at 3-5 days after the angioplasty on coronary blood vessels. Their age ranged from 40 to 75 years.

The main cause of hospitalization of these patients was the acute coronary syndrome in 50% of the cases, non-stable stenocardia in 20% and acute myocardial infarction on 30% of the cases.

There has been studied the percentage rates of alarm disorders, depression and sleep disturbance among these patients. It was revealed that alarm disorders in high level occurred in 54,28%, depression in 32,85% and sleep disturbance in 72,85%.

Among the majority of these patients the degree of coronary occlusion was from 70 to 90%. On the basis of the above-mentioned indices there can be concluded that there exists a considerable correlation between the degree of coronary occlusion and the occurrence of pathologies of the psychic sphere.

**Key words:** depression, anxiety, angioplasty.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ПСИХИКИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Гегенава Т.А., Кавтарадзе Г.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней N1*

Целью нашего исследования явилось изучение патологии психической сферы у пациентов, которым проведена ангиопластика коронарных кровеносных сосудов. Мы исследовали 70 больных в возрасте 40-75 лет (20 женщин и 50 мужчин) спустя несколько дней после ангиопластики коронарных кровеносных сосудов.

Основным диагнозом, по которому больным была произведена ангиопластика коронарных кровеносных сосудов, явился острый коронарный синдром в 35-и (50%) случаях, нестабильная стенокардия - в 14-и (20%) и острый инфаркт миокарда в 21-ом (30%) случае.

Мы изучали процентный показатель тревоги, депрессии и нарушения сна методом Спилбергерга и посредством шкалы Бека. Из 70-и исследованных нами больных депрессия не отмечалась только у 14-и пациентов (20%), в легкой степени она выражена у 33-х пациентов (41,14%), а в средней и тяжелой степени - у 23-х пациентов (32,85%). Персональная тревожность в низкой степени выражена у 4-х пациентов (5,71%), в средней степени - у 28-и (40%), в высокой степени у 38-и (54,28%).

Что касается тревожности (т.н. реактивная тревожность), она в высокой степени была выражена у 5-и пациентов (7,14%), не выражена у 41-го (58,57%), и в средней степени - у 24-х пациентов (34,28%). Симптоматика нарушений сна из 70-и исследованных пациентов не выявлена у 19-и пациентов (27,14%), а в различной степени она была выражена у 51-го (72,85%). На основании полученных нами данных следует заключить, что существует определенная корреляция между степенью окклюзии коронарных сосудов и патологией психической сферы.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н. Сулаквелидзе*

## INFLUENCE OF NEBIVOLOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN SALT-SENSITIVE HYPERTENSION

Ugrekheldze J., Simonia G., Andronikashvili I., Kutateladze M.

*Department of Internal Medicine, Tbilisi State Medical University*

Revealing of endocrine properties of endothelium has been a major stimulus for further elucidation of pathogenetic factors contributing to essential hypertension. Currently it has been well known that intact endothelium produces a number of vasoactive factors: a) vasoconstrictors such as endothelin, thromboxan, angiotensin II, and b) vasodilators – nitric oxide, prostacyclin, natriuretic peptide C [1]. In physiological conditions action of both groups is counterbalanced, while in cardiovascular diseases unbalance between vasoconstrictor and vasodilator factors occurs resulting on prevalence of one of these groups (actually always with prevalence of vasoconstrictors). Thus, early detection of endothelial dysfunction and its correction appears to be one of the most promising directions of the treatment of essential hypertension.

The main determinants of endothelial function are potent vasodilator nitric oxide (NO) and endothelin with opposite vasoactive properties. Data available indicates controversies regarding role of each above mentioned factors in arterial hypertension [4,8]. The main emphasis in this respect has been focused on salt sensitive hypertension. It has been established that about 27% of healthy population appear to be salt sensitive, in contrast to hypertensive people, 45-47% of which are salt-sensitive. During the last years there have been numerous attempts to elaborate the most effective way of pharmacological correction of endothelial dysfunction. A number of studies have shown beneficial effect of beta blockers, namely nebivolol on nitric oxide production resulting in enhancement of vasodilation [2,9].

Endothelium mediated vasodilator effect of nebivolol was demonstrated both in vitro and in vivo studies in healthy population as well as among patients suffered with essential hypertension [5,6]. Oral or IV administration of nebivolol induced endothelium dependent vasodilation that was blunted by L-NMMA (NOs inhibitor) and therefore indicates L-arginine/NO chain involvement nebivolol-induced vasodilation [3]. A number of studies confirm the role of nebivolol in reducing oxidation stress [7,10]. Notably, the latter has been considered as the major causative factor of endothelial dysfunction in essential hypertension.

The study was aimed to assess influence of nebivolol on endothelial factors (NO and endothelin 1) during treatment of salt-sensitive hypertensive patients.

**Material and methods.** A total of 40 patients (18 females and 17 males, mean age 53,1+1,58 yrs) with mild (I stage) arterial hypertension (with diastolic pressure 90-99 mm Hg and/or systolic pressure 140-159 mm Hg) were studied. Twelve age matched healthy subjects (4 women and 8 males) composed control group. All patients underwent treatment in cardiology unit at the Tbilisi State Medical University hospital (2001-2003). The exclusion criteria were the following: heart failure, valvular heart disease, unstable angina, renal, liver pathology, secondary hypertension, diabetes mellitus, patients taking steroids or nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), tranquilizers, contraceptive drugs); incapacity or refusal to give informed consent.

Blood pressure was measured twice with 2 min intervals taking into account postural changes. If changes in systolic and/or diastolic pressure exceeded 5 mm, blood pressure was taken again. One week prior to examination patients stopped taking hypotensive medicines, as well as diuretics, hormonal preparations. Salt sensitivity was detected by M. Weir method that implies detection of changes in mean arterial pressure (MAP) after transferring from low salt diet (40-50 mmol sodium daily equal to 3 g sodium chloride) to high salt diet (200 mmol sodium daily equal to 12 g sodium chloride). Patients were divided in two groups: salt sensitive hypertension (I group, 16 patients) and salt-resistant hypertension (group II, 24 patients).

Nitric oxide (NO) level in the blood was determined by electron-paramagnetic resonance (EPR) method. EPR spectrum was determined on radio spectrometer RE-1307 at the temperature of liquid nitrogen. Endothelin 1 (ET-1) was detected using radioimmunoassay (IBL, Hamburg).

Nebivolol (Nebilet, Berlin-Chemie, Germany) was administered to 25 patients in dosage of 5 mg once a day during two weeks.

Data obtained were analyzed with SPSS (version 11.0). Variables were analyzed according to the Student t test. A value of  $p < 0,05$  was considered statistically significant.

**Results and their discussion.** Our studies have showed that ET-1 plasma levels were significantly elevated in patients with essential hypertension, while NO was markedly reduced compared to control group (table 1). NO levels were slightly lower in salt-sensitive hypertensives than in

salt-resistant patients ( $p>0,05$ ). ET-1 levels expressed opposite changes: in patients with salt-sensitive hyperten-

sion ET-1 levels almost twice exceeded those of salt-resistant patients ( $p<0,01$ ).

Table 1. Plasma levels of NO and ET-1 in patients with salt-sensitive and salt-resistant essential hypertension

Groups	NO (mm/mg)	ET-1 (pg/ml)
Controls (n = 12)	16,27±1,13	7,32±1,48
Group I (n = 16)	11,24±2,13*	46,44±5,24**
Group II (n = 24)	12,50±2,23*	23,66±3,72*

\*-  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$  compared to control group

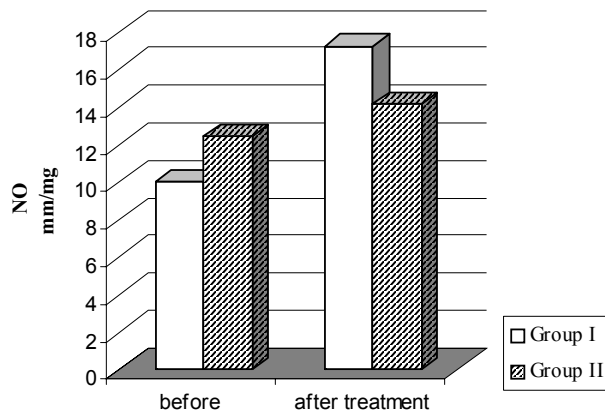


Fig. 1. NO plasma levels in salt-sensitive (group I) and salt-resistant (group II) hypertensive patients before and after treatment with nebilet

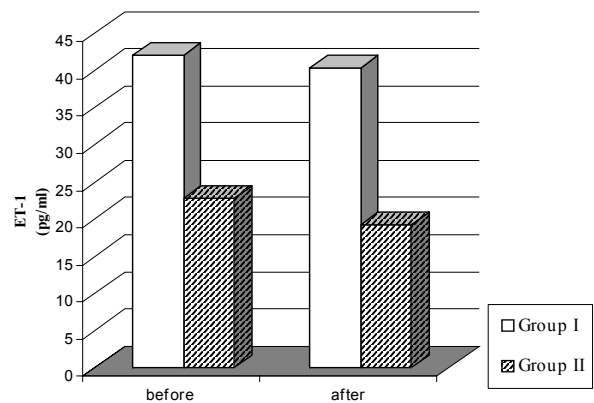


Fig. 2. ET-1 plasma levels in salt-sensitive (group I) and salt-resistant (group II) hypertensive patients before and after treatment with nebilet

Thus, our results showing that most distinct changes were registered in group I composed of patients with salt-sensitive hypertension.

We administered 2 week treatment with nebilet to the patients of both groups. As it is shown in fig. 1, NO plasma level in salt-sensitive hypertensives significantly increased in group I and did not change significantly in salt-resistant patients. Only slight decrease in ET-1 levels was detected in both groups after taking nebilet (fig. 2).

Our studies have showed that essential hypertension is accompanied by significant endothelial dysfunction expressed in decrease in NO blood levels and opposite changes in ET-1 concentrations in blood plasma. The most distinct changes were observed in patients with salt-sensitive arterial hypertension. Nebilet (nebivolol) treatment influences only on NO levels and appears to be the most effective in salt-sensitive hypertension. It might be suggested that relative ineffectiveness of nebilet treatment in group II patients indicates that other mechanisms rather than endothelial factors may mainly contribute to the development of salt-resistant hypertension.

## REFERENCES

- Born G., Rabelnik T. Endothelium and cardiovascular disease. Clinician's manual – London: Science Press. – 1998.
- Bowman A.J., Chen C.P., Ford G.A. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1994. - N38. – P. 199-204.
- Cockcroft J.R., Chovienczyk P.J., Brett S.I. et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: Evidence for an L-arginine/NO dependent mechanisms // J. Pharmacol. Exper. Therap. – 1995. - N374. - P. 1067-1071.
- Ignarro L.J., Ross G., Tillisch J. Pharmacology of endothelium-derived nitric oxide and nitrovasodilators // West. J. Med. – 1991. - vol. 154. - P. 51-62.
- Gao Y., Nagao T., Bond RA et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxation of canine arteries // Drug. Inv. - 1991. - N3(1). - P. 118-119.
- Ignarro L.J., Burns R.E., Trinh K. et al. Nebivolol: a selective beta1-adrenergic receptor antagonist that relaxes vascular smooth muscle by nitric oxide and cyclic JMP-dependent mechanisms // Nitric oxide. - 2002. - N7. – P. 75-82.
- Troost R., Schwedhelm E., Rojczyk S. et al. Nebivololdecreases systemic oxidative stress in healthy volunteers // J. Clin. Pharmacol. – 2000. - N5. – P. 377-379.
- Tshudi M.R., Oeman B., Godoy N. et al. Endothelium-derived nitric oxide production is diminished in human atherosclerotic carotid arteries (abstract) // European Heart Journal 1998. -N19. – P. 580.
- Tzemos N., Lim O.P., Mac Donald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension // Circulatia. –

2001. – N104. – P.511-514.

10. Von Bortel L.M.A.B., de Hoon J.N.J.M., Kool M.J.F. et al. Pharmacological properties of nebivolol in man // Eur. Clin. Pharmacol. – 1997. - N51. – P. 379-84.

#### SUMMARY

#### INFLUENCE OF NEBIVOLOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN SALT-SENSITIVE HYPERTENSION

Ugrekheldze J., Simonia G., Andronikashvili I., Kutateladze M.

*Department of Internal Medicine, Tbilisi State Medical University*

The study was aimed to assess influence of nebivolol (nebilet) on endothelial factors (NO and endothelin1) during treatment of salt-sensitive hypertensive patients. A total of 40 patients (18 females and 22 males, mean age  $53,1 \pm 1,58$  yrs) with mild (I stage) arterial hypertension (with diastolic pressure 90-99 mm Hg and/or systolic pressure 140-159 mm Hg) were studied. Twelve age matched healthy subjects (4 women and 8 males) composed control group. Salt sensitivity was detected by M.Weir (1993) method. Patients were divided in two groups: salt sensitive hypertension (group I, 16 patients) and salt-resistant hypertension (group II, 24 patients). Nebivolol (Nebilet, Berlin-Chemie, Germany) was administered to 25 patients in dosage of 5 mg once a day during two weeks. Our studies have showed that ET-1 plasma levels were significantly elevated in patients with essential hypertension, while NO was markedly reduced compared to control group. NO levels were slightly lower in salt-sensitive hypertensives than in salt-resistant patients ( $p > 0,05$ ). ET-1 levels expressed opposite changes: in patients with salt-sensitive hypertension ET-1 levels almost twice exceeded those of salt-resistant patients ( $p < 0,01$ ). After treatment with nebivolol NO plasma level in salt-sensitive hypertensives significantly increased in Group I and did not change significantly in salt-resistant patients. Only slight decrease in ET-1 levels was detected in both groups after taking nebilet. Nebilet (nebivolol) treatment has an influence only on NO levels and appears to be the most effective in salt-sensitive hypertension.

**Key words:** endothelial dysfunction, salt-sensitive hypertension, nebivolol (nebilet), no, endothelin 1.

#### РЕЗЮМЕ

#### ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ ПРИ СОЛЬ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Угрехелидзе Д.М., Симония Г.В., Адроникашвили И.Т., Кутателадзе М.Р.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Целью исследования явилась оценка влияния небивола (небилета) на эндотелиальные факторы (NO и эндотелин 1) во время лечения соль-чувствительной гипертензии. Обследованы 40 больных (18 женщин и 22 мужчины, средний возраст  $53,1 \pm 1,58$  лет) с умеренной (I стадия) артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 12 здоровых лиц соответствующего возраста. Соль-чувствительность тестировали по методу M. Weir. Больные были разделены на две группы: соль-чувствительные (I группа,  $n=16$ ) и соль-резистентные (II группа,  $n=24$ ). Небиволол назначали 25-и больным в дозе 5 мг в день в течение двух недель. До начала лечения небивоолом уровень эндотелина 1 в плазме крови больных значительно превышал соответствующий уровень у лиц контрольной группы, а уровень NO был низким ( $p > 0,05$ ). При сравнении данных I и II групп выявлено, что у больных соль-чувствительной гипертензией уровень эндотелина 1 почти вдвое превышает показатель таковых у соль-резистентных больных ( $p < 0,01$ ). После лечения небивоолом уровень NO в плазме значительно возрос во II группе и не выявил существенных изменений у соль-резистентных больных. Лишь незначительное снижение эндотелина 1 было отмечено в обеих группах. Небиволол влияет на уровень NO и наиболее эффективен при лечении при соль-чувствительной гипертензии.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.В. Кавтарадзе*

*Научная публикация*

#### ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

Гиоргадзе Д.Д., Гиоргадзе Е.Р., Саникидзе Т.В., Папава М.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Ожирение наряду с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом является риск фактором развития кардиоваскулярных заболеваний, широко распространенных

среди населения земного шара [1-3]. Многочисленные данные свидетельствуют, что в развитии микро- и макроваскулярных осложнений при ожирении существен-



ная роль принадлежит дислипидемии, обуславливающей интенсивное образование высокоактивных свободных радикалов (СР) и развитие окислительного стресса в организме [5,6,8,10].

В физиологических условиях регуляция процессов свободно-радикального окисления осуществляется посредством системы ферментной и неферментной антиоксидантной защиты [4,7]. Для нормального редокс-гомеостаза в организме характерно поддержание равновесия между про- и антиоксидантными системами. При развитии различных патологических процессов возможно нарушение баланса между этими системами, что способствует интенсификации генерирования высокоактивных свободных радикалов кислорода и развитию окислительного стресса в организме [4,9].

Целью исследования явилось установление зависимости показателей редокс-системы организма от показателей липидного обмена при ожирении.

**Материал и методы.** Нами исследованы 150 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с ожирением разной степени,

которые находились на лечении в отделении эндокринологии IV клинической больницы г. Тбилиси. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

У изучаемых пациентов устанавливались физикальные данные: рост и вес тела, степень ожирения по индексу массы тела (ИМТ). Нами изучался липидный спектр (общий холестерин (Chol), триглицериды (TG), липопротеиды низкой (LDL) и высокой (HDL) плотности) и активность антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы в крови, индекс атерогенности (АТ IND).

**Результаты и их обсуждение.** В результате исследования установлена положительная корреляция между показателями нарушения липидного обмена и степенью ожирения. С увеличением степени ожирения в крови достоверно повышается содержание холестерина и триглицеридов ( $p < 0,001$ ), концентрация LDL ( $p < 0,05$ ), а уровень HDL достоверно понижается ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. У пациентов II и III степени ожирения выявлено достоверное повышение атерогенного индекса по сравнению с контролем ( $p_{K-3}$  и  $p_{K-4} < 0,01$ ).

Таблица 1. Показатели липидного обмена у пациентов с разной степенью ожирения

Группы больных	CHOL	TG	LDL	HDL	At.Index
избыточный вес (I группа, n=35)	205,5±3,1 $p_{K-1} < 0,001$	195,6±8,5 $p_{K-1} > 0,05$	95,2±7,5 $p_{K-1} < 0,05$	74,5±0,6 $p_{K-1} < 0,001$	2,7±0,1 $p_{K-1} > 0,05$
ожирение I степени (II группа, n=35)	211,5±6,4 $p_{K-2} < 0,001$	212±5,8 $p_{K-2} < 0,001$	94,4±6 $p_{K-2} > 0,05$	74,7±0,6 $p_{K-2} < 0,001$	2,8±0,1 $p_{K-2} > 0,05$
ожирение II степени (III группа, n=43)	244,9±17,1 $p_{K-3} < 0,001$	220,9±9,6 $p_{K-3} < 0,001$	109,1±13,6 $p_{K-3} < 0,01$	73,7±0,7 $p_{K-3} < 0,001$	3,3±0,2 $p_{K-3} < 0,01$
ожирение III степени (IV группа, n=37)	255,8±17,4 $p_{K-4} < 0,001$	232±15,9 $p_{K-4} < 0,05$	136,1±15,8 $p_{K-4} < 0,001$	73,9±1,5 $p_{K-4} < 0,001$	3,5±0,3 $p_{K-4} < 0,001$
контроль (n=20)	186,2±3,4	182,4± 3,2	80,2± 4,2	79,6±0,4	2,7±0

Во время ожирения выявлены существенные изменения в активности антиоксидантной системы, в частности, у пациентов с избыточным весом и III степенью

ожирения отмечается понижение активности антиоксидантных ферментов СОД ( $p < 0,001$ ) и каталазы по сравнению с контролем ( $p_{K-1}$  и  $p_{K-4} < 0,005$ ).

Таблица 2. Активность антиоксидантных ферментов в крови во время ожирения разной степени

Группы больных	СОД	Каталаза
избыточный вес (I группа, n=35)	39,1±13,7 $p_{K-1} < 0,001$	9,6±3,4 $p_{K-1} > 0,05$
ожирение I степени (II группа, n=35)	40,9±13,7 $p_{K-2} < 0,001$	3,9±6,38 $p_{K-2} > 0,05$
ожирение II степени (III группа, n=43)	51,5±12,9 $p_{K-3} < 0,001$	17,7±5,7 $p_{K-3} > 0,05$
ожирение III степени (IV группа, n=37)	24,2±9,1 $p_{K-4} < 0,001$	9,7±4,1 $p_{K-4} < 0,05$
контроль (n=20)	113±7,8	26,6±6

У пациентов до 30 лет и выше были определены коэффициенты корреляции антиоксидантных ферментов с по-

казателями индекса массы тела и липидного обмена. Полученные данные приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции показателей антиоксидантных ферментов с данными индекса массы тела и липидного обмена у пациентов до 30 лет

<=30	BMI	Chol	TG	HDL	LDL	At. Index
SOD Corr	-0,25536	-0,27007	-0,18063	-0,49495	-0,19031	-0,17901
Cat Corr	-0,44644	-0,30429	-0,13195	-0,25645	-0,2971	-0,24855

Таблица 4. Коэффициенты корреляции показателей антиоксидантных ферментов с данными индекса массы тела и липидного обмена у пациентов выше 30 лет

>30	BMI	Chol	TG	HDL	LDL	At. Index
SOD Corr	0,13043	0,04258	0,146669	-0,15569	0,053366	0,062713
Cat Corr	0,199502	0,073219	4,2E-05	0,438907	-0,22864	0,005515

Из таблицы 3 следует, что у пациентов до 30 лет имеет место негативная корреляция между активностью антиоксидантных ферментов с показателями ИМТ и липидного обмена, а у пациентов выше 30 лет негативная корреляция активности антиоксидантных ферментов с показателями липидного обмена сменяется позитивной. Исключение составляет LDL, который остается в негативной корреляции с активностью каталазы и HDL с активностью СОД. Представляет интерес соотношение HDL с активностью антиоксидантных ферментов в крови у пациентов до 30 лет. Как оказалось, в этой возрастной группе HDL является в негативной корреляции с показателем активности СОД (corr=-0,4949), а у пациентов старше 30 лет выявлена позитивная корреляция этого параметра с активностью каталазы (corr=-0,4389). Согласно полученным данным можно заключить, что ухудшение показателей липидного обмена у пациентов выше 30 лет (гиперлипидемия) способствует компенсаторной активации антиоксидантных ферментов.

На основании анализа полученных данных можно заключить, что с увеличением степени ожирения наблюдается ухудшение показателей липидного обмена, что со своей стороны оказывает влияние на редокс-систему организма, а именно, способствует ослаблению системы антиоксидантной защиты по сравнению с контрольной группой. Выявлена зависимость изменения активности антиоксидантных ферментов от возраста и интенсивности нарушений липидного обмена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мкртумян А.М. Качество жизни // ММА им. Сеченова. – М.: 2003. – N6. – С. 54-57.
2. Савельева Л.В. Эндокринологический научный центр РАМН // Питание и движение. – 2003. – N5. – С. 54-57.
3. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома 2002. – С. 44-46.
4. Пак. С.Г., Никитин. Е.В. Состояние процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы у больных с тяжелым течением Вирусного Гепатета // Биохимия. – 1998. – N4. – С. 132-135.
5. Avogaro A., de Kreutzenberg S.V. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity // Clin. Chim. Acta. – 2005. – N24. – P. 145-156.
6. Henegar J.R., Bigler S.A., Henegar L.K., Tyagi S.C. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – N 12(6). – P. 1211-1217.
7. Hayden M.R., Tyagi S.C. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrom and type 2 diabetes mellitus // Atherosclerosis. Cardiovascular diabetology. – 2002. – vol. 1. – N3. – P. 15-19.
8. Rajala M.W., Scherer P.E. The Adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis // Endocrinology. – 2003. – N 144(9). – P. 3765-3773.
9. Russo C., Oliveri O., Girelli D., Faccini G. Anti-oxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension // J. Hypertension. – 1998. – N16. – P. 1267-1271.
10. Furukawa Sh. Fujita T., Shimabukuro M. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // The Journal of Clinical Investigation. – 2004. – vol. 114. – N12. – P. 23-28.

## SUMMARY

### ACTIVITY OF ANTIOXIDATIVE FERMENTS DURING OBESITY OF DIFFERENT DEGREE

Giorgadze D., Giorgadze E., Sanikidze T., Papava M.

Tbilisi State Medical University

The purpose of our research was to define influence of dislipidemia on the redox-system, developed during obesity. 150 patients from 18 to 55 years were examined having obesity of a different degrees who have been admitted to the endocrinology department of 4-th clinical hospital of Tbilisi. On the basis of the analysis of the received data it is possible to conclude that with in a degree of obesity a deterioration of

parameters of lipid exchange was observed which from its part exerts its influence on the redox-system of an organism. Namely, it promotes reduction of antioxidant protection system in comparison with the control group. Also, dependence of change of activity of antioxidant ferments on the age and intensity of lipid exchange has been revealed. Furthermore, it has been revealed that deterioration of lipid exchange in patients over 30

years is the reason for compensatory activity of antioxidant ferments (SOD and catalase).

**Key words:** obesity, dislipidemia, oxidative stress, antioxidant ferments.

#### РЕЗЮМЕ

### ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

Гиоргадзе Д.Д., Гиоргадзе Е.Р., Саникидзе Т.В., Папава М.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет*

Целью нашего исследования явилось определение влияния дислипидемии на редокс-систему при ожирении. Исследо-

ваны 150 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с ожирением разной степени, которые для лечения обратились в отделение эндокринологии 4-й клинической больницы г. Тбилиси. У исследуемых пациентов устанавливали физикальные данные: рост и вес тела, степень ожирения по индексу массы тела (ИМТ). Нами изучались липидный спектр и активность антиоксидантных ферментов - супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы в крови. На основании анализа полученных данных установлено, что с увеличением степени ожирения наблюдается ухудшение показателей липидного обмена, что, со своей стороны, оказывает влияние на редокс-систему организма, в частности, способствует ослаблению системы антиоксидантной защиты. Выявлена зависимость активности антиоксидантных ферментов от возраста и интенсивности липидного обмена.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.Г. Коплатадзе*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ ДИЕТОТЕРАПИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ПАРАМЕТРЫ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вирсаладзе Д.К., Джавашвили Л.В., Шенгелия И.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии*

Метаболический синдром (МС) объединяет такие патогенетически взаимосвязанные патологии (инсулино-резистентность (ИР)/гиперинсулинемия, сахарный диабет типа 2 (СД2), ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) при которых имеет место быстрое возникновение атеросклеротических процессов и их резкое развитие [2].

Нами ранее было показано [3], что среди пациентов с МС степень нарушения углеводного обмена (УО) зависит от ИР. Жировой обмен (ЖО) менее нарушен у лиц с нормальной глюкозотолерантностью (НГТ) по сравнению с лицами с интолерантностью к глюкозе (ИТГ) и СД. При этом достоверная разница в показателях ЖО этих двух последних групп не обнаружена.

Целью данного исследования явилось установление особенностей расстройств жирового обмена у пациентов с нарушением углеводного обмена различной степени и метаболическим синдромом на фоне диетотерапии и умеренной физической нагрузки.

**Материал и методы.** Нами исследованы 123 пациента (31 женщина, 92 мужчины) с избыточной массой тела (средний возраст - 52,5±9,5 года). Исследуемый контингент по состоянию УО был разделен на 3 группы: I группа – СД2 (n=43, средний возраст 54,1±8,4 года, средняя продолжительность СД – 1,7±3,6 лет); II группа – ИТГ (n=53, средний возраст 51,3±10,6 года; у всех больных этой группы ИТГ была установлена в процессе исследования). III (контрольная) группу составили 27 пациентов с НГТ и избыточной массой тела (средний возраст 52,0±8,8 года). Для установления МС нами использована классификация ВОЗ 2002 года [4]. Всем пациентам были назначены диетотерапия (сбалансированная низкокалорийная диета за счет ограничения потребления легкоусваиваемых углеводов и жиров, потребление продуктов с высоким содержанием клетчатки) и умеренная физическая нагрузка (ходьба в неделю 3 раза по 60 мин.) [1].

Для оценки УО был проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с применением 75 г глюкозы. Глюкозооксидационным методом определены гликемия

натошак и постпрандиальная. Среди показателей ЖО иммуноферментным методом, с использованием Photometer 5010 (Roche Diagnostics) и кит-набора фирмы "HUMANA" определялись общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), Липопротеины высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Был вычислен также индекс атерогенности (ИА). Статисти-

ческая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием t критерия Стьюдента и компьютерной программы Statistica v. 5.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты оценки МС по классификации ВОЗ до начала терапии и спустя 3 месяца после начала терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели количества больных МС и их распределение в зависимости от признаков МС до начала терапии и спустя 3 месяца после диетотерапии и умеренной физической нагрузки

Больные метаболическим синдромом	СД2		ИГТ		НГТ	
	до начала терапии	спустя 3 мес.	до начала терапии	спустя 3 мес.	до начала терапии	спустя 3 мес.
Количество больных МС	43	26	51	39	23	18
Количество больных с неизменным количеством признаков МС	9		7		2	
Количество признаков МС	до начала терапии	спустя 3 мес.	до начала терапии	спустя 3 мес.	до начала терапии	спустя 3 мес.
1	0	1	0	2	0	1
2	0	16	2	12	2	6
3	5	20	6	33	5	16
4	38	6	45	6	18	2

Как видно из таблицы 1, достоверно снизилось количество больных МС, изменилась и картина распределения пациентов по количеству признаков МС. Исходя из вышесказанного, следует заключить, что диетотерапия и физическая нагрузка уменьшают риск развития МС.

Результаты исследования показателей возраста, индекса массы тела (ИМТ) и гликемии до начала диетотерапии и умеренной физической нагрузки и спустя 3 месяца после начала приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования ИМТ и гликемии до и после диетотерапии и физической нагрузки

Параметры	Мес.	СД2 (n=43)	2 - ИГТ (n=53)	3 - НГТ (n=27)
		Среднее±SD	Среднее±SD	Среднее±SD
Возраст		54,1±8,4	51,3±10,6	52,0±8,8
ИМТ	до начала терапии	34,6±4,9	36,4±5,9	31,4±3,1
	спустя 3 мес.	32,3±4,9	34,2±5,7	29,4±2,8
	p	=0,032	=0,054 (NS)	=NS
Гликемия натощак	до начала терапии	172,0±43,4	122,4±19,8	95,3±10,9
	спустя 3 мес.	149,7±25,4	109,3±14,5	80,3±12,1
	p	=0,005	<0,001	<0,001
Гликемия постпрандиальная	до начала терапии	208,9±52,7	147,6±25,3	108,9±7,9
	спустя 3 мес.	186,7±34,7	132,2±19,9	96,3±12,0
	p	=0,024	<0,001	<0,001

Как видно из таблицы 2, показатель ИМТ достоверно снизился в группе СД2. Несмотря на уменьшение числовых показателей, динамика ИМТ оказалась статистически недостоверной, что касается показателей динамики гликемии, они достоверно снизились.

Показатели исследования параметров ЖО приведены на диаграммах 1А-Е. Из диаграмм явствует, что показатели ТГ, ЛПВП, ОХ, ЛПНП, ЛПОНП и ИА достоверно снизи-

лись в группах СД2 и ИГТ. Разница показателей ТГ, ОХ, ЛПНП и ЛПОНП между группами не достоверна. Анализ данных спустя 3 месяца после начала лечения выявил, что разница показателей ЛПВП между группами СД2 и НГТ составила соответственно, 35,7±7,3 и 39,3±6,8, p=0,043, а также – ИГТ и НГТ, соответственно, 36,1±6,3 и 39,3±6,8, p=0,040. Что касается разницы показателей ИА, они достоверны между группами СД2 и НГТ (соответственно, 5,7±1,8 и 4,7±1,2, p=0,0). Данные приведены в диаграммах 1-6.

Таким образом, на основании полученных результатов следует заключить, что параметры жирового обмена резко улучшаются на фоне диетотерапии и умеренной физической нагрузки и степень улучшения практически одинакова в группах СД2 и ИГТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии. – 2005. – т.51. – N2. – С. 28-37.
2. virsalaZe d.k. metaboluri sindromi – realoba da perspeqtivebi. – Тб.: “deda ena”. – 2001. – 130 gv.
3. Вирсаладзе Д.К., Джавашвили Л.В., Шенгелия И.Б. Особенности жирового обмена и инсулинорезистентности у пациентов с нарушенным углеводным обменом различной степени и метаболическим синдромом // Сборник работ ТГМУ. – 2005. – т. 41. – С. 45.
4. Мкртумян А.М. Новый подход к терапии сахарного диабета т.2 при избыточной массе тела // Проблемы эндокринологии. -2002. – т. 48. – N2.
5. Мычка В.Б. Артериальная гипертензия и ожирение // Consilium provizorum. – 2002. – N5. – С. 18.
6. Перовская Н.В., Метельская В.А. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома // Проф.заболевания и укрепления здоровья. – 2001. – N4. – С. 18-31.
7. Javashvili L., Virsaladze D. Lipoprotein lipase activity in patients with metabolic syndrome // Bulletin of experimental and clinical endocrinology. – 2004. – vol. 1. – P. 50.
8. Reisin E., Alpert M.A. Definisen of the Metabolic syndrome: Current Proposals and Controversies // Am. J. Med. Sci. – 2005. – N 330(6). – P. 269-272.
9. Yaskova K., Sheinina N. Effect of orlistat on blood pressure in patients with mild and moderate arterial hypertension and Metabolic syndrome. // 12th Scientific meeting of the intern. - Society of Hypertension. - June 23-27 2002. - Prague.
10. WHO Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. - Part 1: Diagnosis and Classification of Metabolic Syndrome. – Geneva: 2002.

## SUMMARY

### THE EFFECT OF DIET AND EXERCISE ON THE PARAMETERS OF LIPID METABOLISM IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND IMPAIRED CARBOHYDRATE METABOLISM OF VARIOUS DEGREES

Virsaladze D., Javashvili L., Shengelia L.

*Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University*

The aim of our study was the investigation of the peculiarities of lipid metabolism in the patients with metabolic syndrome and impaired carbohydrate metabolism of various degrees after diet and moderate exercise. We selected 123 overweight patients from

Imereti Region. Metabolic syndrome in patients was determined by World Health Organization -2002 classification. Total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein, low density lipoprotein, very low density lipoprotein and atherogenic indices have been measured. Diet and exercise – changes in the life style decreases the risk of metabolic syndrome development and decrease fasting and postprandial glucose. It was also indicated that the parameters of lipid metabolism sharply improved by diet and exercise and the degree of improvement was practically identical in patients with diabetes mellitus type 2 and impaired glucose tolerance.

**Key words:** metabolic syndrome, lipid metabolism, diet, exercise.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ДИЕТОТЕРАПИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ПАРАМЕТРЫ ЖИРОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Вирсаладзе Д.К., Джавашвили Л.В., Шенгелия И.Б.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии*

Целью данного исследования явилось установление особенностей расстройств жирового обмена у пациентов с нарушением углеводного обмена различной степени и метаболическим синдромом на фоне диетотерапии и умеренной физической нагрузки.

Исследованы 123 пациента с избыточной массой тела. Выявление метаболического синдрома (МС) проводилось согласно классификации ВОЗ 2002 года. Всем пациентам были назначены диетотерапия (сбалансированная низкокалорийная диета за счет ограничения потребления легкоусваиваемых углеводов и жиров, потребление продуктов с высоким содержанием клетчатки) и умеренная физическая нагрузка (ходьба в неделю 3 раза по 60 мин.).

Определены общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности. Был вычислен также индекс атерогенности. Диетотерапия и физическая нагрузка значительно уменьшают риск становления МС. Динамика гликемии также достоверно снизилась как натощак, так и постпрандиальная.

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что параметры жирового обмена резко улучшаются на фоне диетотерапии и умеренной физической нагрузки и степень улучшения практически одинакова в группах с сахарным диабетом типа 2 и с интолерантностью к глюкозе.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.В. Кавтарадзе*



## STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF GLUE "RAZI" USED BY SOLVENT ABUSERS IN TBILISI

Kirtadze I., Zurabashvili D.

Georgian State Medical Academy

In the recent years, the problem of so-called "street children" has become urgent. The number of such children has increased owing to low social-economic standard of living in the country [1].

A family unable to feed a child at least at an elementary level makes him/her go begging to earn for living. There are also the families whose children become vagrant due to lack of parents' attention. Such children collect scrap metal, are engaged in begging, pilferage, prostitution, etc. Drastic increase in the number of such children has made the public health protection field of the country face a serious problem. This fact deserves double attention, for those vagrant children inhale glue to "entertain" themselves. For the first time, the glue is "tried" to bate one's curiosity [4]. Afterwards, the children try the glue "in deference to one another". This kind of action is of a group nature; however, our study has revealed the facts of individual inhaling of the glue.

Being aware of the data about the damage caused by inhaling the glue referred to in scientific literature, we decided to make a chemical analysis of the glue, which is most frequently used by street children and was detected through our study.

**Materials and methods.** Glue "RAZI" is presumably, of Iranian production, for there is no producer or country of origin indicated on the packet. The analysis of the glue was carried out at the Republican Chromatographic Center of Georgia, with high-efficient liquid chromatographic equipment "Millipore Waters" (USA), equipped with an Electrochemical Detector (Waters-460), a Fluorescence Detector (Model 420 AC), an automatic injector (ISP, Model 710), and an integrator-analyzer with a wide spectrum of peaks (Data Module 730) by I. Wagner's Method. Chromatogram is referred to in Figure 1 below.

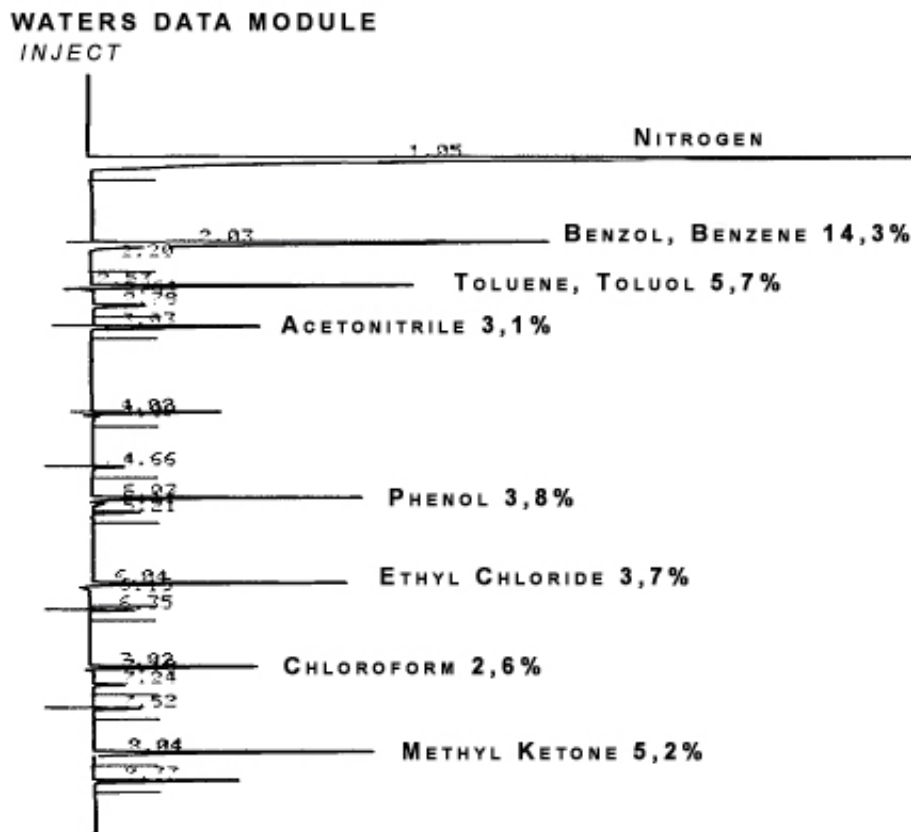


Fig. 1 Chromatogram

The figure shows the time, peaks and peak widths of the chromatogram in conventional units. One cubic centimeter of glue was placed in the chromatogram, with the free space filled with nitrogen. The observation was carried on for 20 minutes at a room temperature (18-20°C). Adequately, different substances were evaporated at different times fixed by appropriate peaks on chromatogram. For instance, benzol (benzene) evaporated in 2,03 minutes, toluene (toluol) – in 2,64 min., phenol (carbolic acid) evaporated in 5,11 minutes, chloroform evaporated in 7,02 minutes, methylketone – in 8,04 minutes and so on. The observation enabled us to determine presumable composition of the glue chemical components. Below we show the chemical properties and potential damage caused by some of them in case they get in the organism.

The glue is inhaled with a small polyethylene bag. The substance is evaporated more quickly if it is warmed up what is done by the children with their clothes or hands. As a result, a situation similar to alcoholic drunkenness occurs in several minutes' time. Most of the evaporated substances cause serious damage to the organism. Below we will describe some of them.

**Results and their discussion.** Phenols are organic compounds, within whose molecules the hydroxyl groups are linked with benzene nucleus. They are divided into volatile and non-volatile phenols. Volatile phenols are strongly toxic. Phenol is widely used in production of synthetic paints, artificial resin, synthetic fibers, plastic masses and explosive materials. It has bactericidal action and is used as a strong antiseptic as disinfectant agents. It is also used to produce medications, e.g. salicin acid [2,5].

Benzol is the simplest representative of aromatic hydrocarbons. It is included in the group of volatile substances. Benzol vapor in contact with air forms an explosive compound. The vapor is characterized by strong toxicity. As a chemical raw material, it is used to produce drugs, plastics, paints, chemical weed-killers and pest-killers.

Little concentration of benzol found in a human body through inhalation damages blood cells and may cause leukemia. Inhaling benzol amount less than 1 milli dalton for eight hours is sufficient to kill a cell. Benzol metabolites – quinols and free radicals are also dangerous [3,6].

At present, in most developed countries the use of benzol as a solvent is prohibited due to the danger it poses to health; however, it is used in laboratory works including analytical procedures. The principal way of getting into a human organism is benzol's inhaling with the air. Approximately 50% of benzol in the inhaled air is absorbed by the lungs. Tobacco smoke is a significant by-source of getting benzol in a smoker's organism. Drinking water is not a significant source of getting benzol in body. The amount

of benzol got in the body through meal may reach 250 mkg a day. Besides, ordinary heat treatment may increase the amount of benzol in food stuff. In case of chronic impact, benzol is accumulated in adipose tissue. In great concentrations benzol is neurotoxic. Chronic impact of concentrations with the toxicity approximating to the toxicity threshold cause marrow damage [7] and are the cause of permanent panhemocytopenia, in serious cases lethal aplastic anemia is developed caused by marrow inhibition [8]. In case of professional contact (impact of the benzol concentration of several tens to several hundreds mg/m<sup>3</sup>) additional pathological changes occur in blood (e.g. thrombocytopenia, lymphopenia). At the same time, the studies of the animals have demonstrated that the benzol metabolites are hematotoxic. This effects are accompanied by chromosome aberrations. The study organized among the Chinese factory workers has shown that benzol affects some types of blood cells decomposing them. Apart from this, this kind of effect may be observed even in cases when the concentration of benzol is lower than the permissible level (according to American standards) and constitutes 1 ppm (part per million) [10].

Toluol is a constituent element of petroleum. It is used as a solvent for paints, in production of cosmetic products and in chemical industry. Toluol is used as a solvent in production of plastics, lacquers, typographic paints, glues and rubber. Toluol may get into a human organism through the respiratory tract, skin or gastrointestinal tract. Its chronic use results in functional disorders of CNS [13]. Some of the effects may be the result of impact of admixtures of more toxic benzol.

Chloroform is a colorless, transparent, heavy, volatile liquid with distinctive odor and sweet pungent taste. Chloroform is one of the preparations recommended to be used as an anesthetic drug (for general anesthetic). Since the mid-twentieth century until recently, it had been widely used in anesthesia. However, this substance is characterized by high toxicity and therefore, may cause disorders in cardiac rate, dystrophic changes in myocardium, cirrhosis and liver atrophy [9]. As a result of introduction of new drugs and methods to the practice of general anaesthetization in 1985, the preparation chloroform for anesthesia (Chloroform pro narcosi) was excluded from the list of medications. However, the preparation "Chloroform" for external use was retained on the list. Due to its irritating effect on skin this preparation (usually, in admixtures with methyl salicylate, turpentine and other substances) is used for massaging during neuralgia, myositis.

The study performed by us makes it clear that the above-mentioned glue constitutes a range of cytotoxic and neurotoxic substances. There have been at least five toxic substances identified within the glue composition, which are used as industrial or household chemical goods and as

some authors explain, may be used as inhaling psychoactive means [12]. Using of inhalants and namely, of the glue "RAZI" by the rising generation, so called "street children" is a serious problem for the country's public health protection.

The studies are necessary to be held in different directions. First, the medical consequences of using the glue and the ways of their curing should be identified. The second direction should mean elaboration of preventive measures and programs, or measures if intervention.

## REFERENCES

1. Kirtadze I. Risky behavior and early inhalant use // Georgian Medical News. – 2004. - N 6(111). - P.49-52.
2. Kokochashvili V. Kokochashvili T. - Chemistry. – 1985. - P. 484-486.
3. Kokochashvili V., Kokochashvili T. - Chemistry. – 1985 - P. 447-455.
4. Lezhava G., Amniashvili I., Galogre E., Vadachkoria D., Zaqaralia M., Todadze Xh., Murdalashvili M., Savaneli N., Shengelia Z., Javaxishvili D. – Narkology. – 2002. - P. 273.
5. Xhomchenko G. Chemistry. – 1990. - P. 392-394.
6. Xhomchenko G. Chemistry. – 1990. - P. 370-377.
7. Air quality guidelines for Europe; second edition // WHO Regional Publications. - Copenhagen: 2000. - European Series N91. - P. 62.
8. Friedman L.S., Fleming N.F., Roberts D.H., Hyman S.E. Source book of substance abuse and addiction. – 1998. - P. 246.
9. Katzung B.G. Basic & Clinical Pharmacology. – 1998. - vol. 1. - P. 595.
10. Vermeulen R., Lan Q., Zhang L., Gunn L., McCarthy D., Woodbury R.L., McGuire M., Podust V.N., Li G., Chatterjee N., Mu R., Yin S., Rothman N., Smith M.T. Decreased levels of CXC-chemokines in serum of benzene-exposed workers identified by array-based proteomics // Science. – 2004. - N306. – P. 1774.
11. Wiley J.L., Bale A.S., Bastler R.L. Evaluation of toluene dependence and cross-sensitization to diazepam // Life Sciences. – 2003. – N 72. - P. 3024.
12. Zvartau E. Inhalants. Collected Articles. – 2005. - P. 9-12.
13. Zvartau E. Inhalants. Collected Articles. – 2005. - P. 39.

## SUMMARY

### STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF GLUE "RAZI" USED BY SOLVENT ABUSERS IN TBILISI

**Kirtadze I., Zurabashvili D.**

*Georgian State Medical Academy*

The analysis of the glue "RAZI" was carried out at the Republican Chromatographic Center of Georgia, with high-efficient liquid chromatographic equipment "Millipore Waters" (USA), by I. Wagner's Method. We were able to determine presumable composition of the glue chemical components. The different substances were evaporated at different times fixed by appro-

prate peaks on chromatogram. There have been at least five toxic substances identified within the glue composition, which are used as industrial or household chemical goods and as some authors explain, may be used as inhaling psychoactive substances. These substances are: benzol (benzene), toluene (toluol), phenol (carbolic acid), chloroform, and methyl-ketone.

The glue is inhaled with a small polyethylene bag. The substances are evaporated during inhalation and join arterial blood through lungs. In several minutes leap forward a situation similar to alcohol intoxication. The evaporated substances characterized by strong toxicity and influence to the organism in different ways. The results of chronic glue abuse is serious, such as lethal aplastic anemia, leukemia, marrow damage, chromosome aberrations, functional disorders of CNS, dystrophic changes in myocardium, cirrhosis, liver atrophy and so on. Abuse of the glue "RAZI" can lead to very serious medical consequences and represents emerging public health problem in Georgia.

**Key words:** chromatography, chemical analysis, benzene, toluene, chloroform, volatile solvents.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КЛЕЯ "RAZI" ИСПОЛЗУЕМОГО ТОКСИКОМАНАМИ г. ТБИЛИСИ

**Киртадзе И.Л., Зурабашвили Д.З.**

*Грузинская государственная медицинская академия; Республиканский хроматографический центр Грузии*

Нами проведено исследование химического состава клея "RAZI" с помощью высококачественной газожидкостной хроматографии "Millipore Waters" (США), методом И. Вагнера.

Исследование выявило химические компоненты, входящие в состав клея, с различным временем испарения, которые фиксировались на хроматограмме пиками. В составе клея идентифицированы не менее пяти токсических веществ, которые применяются как средства промышленной и бытовой химии и могут быть использованы в качестве ингаляционных психоактивных веществ.

Клей вдыхается из полиэтиленового пакета. Во время ингаляции вещества испаряются и попадают в артериальное русло через легкие. Спустя несколько минут после ингаляции быстро развивается аналогичное алкогольному опьянению состояние. Эти вещества обладают выраженным нейро- и цитотоксичным действием. При хроническом потреблении клея развивается летальная апластическая анемия, лейкемия, повреждение костного мозга, хромосомные aberrации, функциональные нарушения ЦНС, дистрофические изменения в миокарде, цирроз, атрофия печени и т.д. Злоупотребление клея "RAZI" ведет к функциональным и необратимым органическим нарушениям и представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения Грузии.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.А. Зурабашвили*

## LEFT VENTRICULAR MORPHOLOGICAL CHANGES DUE TO VIGOROUS PHYSICAL ACTIVITY IN HIGHLY TRAINED FOOTBALL PLAYERS AND WRESTLERS: RELATIONSHIP WITH AEROBIC CAPACITY

Maskhulia L., Chabashvili N., Akhalkatsi V., Chutkerashvili T.

*Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Tbilisi State Medical University*

The ability to perform strenuous physical activity is, to a great extent, a multiorgan system phenomenon. While the response of the body to muscular exercise is dependent upon the integrated functioning of each of these organ systems, the cardiovascular system plays a critical role in mediating vigorous activity. Highly trained athletes have been noted for the significant increases in oxygen consumption that they sustain at peak exercise; in some instances, this may reach 25 times that noted at rest. The most important factor to optimize oxygen consumption is the ability of the cardiovascular system to supply oxygen to exercising muscle. As a result, the heart undergoes profound changes in response to systematic athletic training. These changes result in morphologic, functional, and electrophysiological alterations, which have been identified as the athletic heart syndrome [7].

Several adaptations of cardiac shape and function occur with athletic training to improve the heart's function as a pump and thereby increase aerobic capacity. The predominant adaptations include increased left ventricular end-diastolic cavity dimension, increased left ventricular wall thickness and decreased heart rate. Sequence variations in mitochondrial DNA have been attributed to individual differences in VO<sub>2</sub>max and the response of training, thus lending evidence that one's genetic propensity has an influence on training responses [3].

Maximal oxygen consumption or VO<sub>2</sub> max is regularly used as an index of physical fitness. Oxygen uptake (VO<sub>2</sub>) and other cardiovascular adaptations to physical exercise are dependent on the intensity and the duration of training but the issue of which of the left ventricular structural parameter correlates with VO<sub>2</sub>max remained unresolved.

The aim of the study was to examine the effects of the long-term intensive physical training on cardiac responses in highly trained athletes-football players and wrestlers- and reveal the structural parameter of the heart which better correlates with aerobic capacity.

**Material and methods.** We studied a group of highly trained male athletes, 221 football players and 51 wrestlers (judo, Greco-Roman and freestyle wrestling) and 48 healthy male sedentary controls who were not exercising

regularly. The age of the athletes ranged from 18 to 35 years (mean age 22,81±0,39 years). The age of the controls ranged from 18 to 33 years (mean age 23,04±0,27). The length of sports activity for football players was 12,86±0,26 years and for wrestlers 12,06±0,60 years. All the athletes had participated in vigorous training program for period of 5 to 26 years (median, 12 years). Of the 272 athletes, 47 (18%) had gained international recognition in the Olympic, world or European championships, and there were 5 world and 7 Olympic champions and medalists among them; the remaining 225 athletes had competed at the national level.

None of the studied subjects had a family history of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) or sudden cardiac death among family members; HCM was excluded in athletes with left ventricular thickness of ≥13 mm on the basis of symmetrically distributed hypertrophy and enlarged cavity size; all athletes and controls were normotensive; all the athletes denied use of illicit drugs, and most (84%) did not report regular use of alcohol.

The research has included a cardiovascular evaluation with history, physical examination, 12-lead rest and exercise electrocardiography, and echocardiography.

M and 2D-echocardiographic studies were performed by using a SONOACE 600 (Medison) instrument with a 3-MHz transducer. Images of the heart were obtained in multiple cross-sectional planes by using standard transducer positions [8, 9].

The formula for calculation of left ventricular mass (LVM) for Penn-convention measurements, with the correction of Devereux [2] was:

$$LVM = 1,04 \cdot [(IVS + PWT + EDD)^3 - EDD^3] - 13,6 (g);$$

In which IVS-interventricular septal thickness, PWT-posterior wall thickness, and EDD is left ventricular end-diastolic dimension.

Left ventricular mass index (LVMI) was calculated by normalisation of LVM to body surface area. The cut-off value for left ventricular mass index was 125g/m<sup>2</sup> according to Koren [6].



Relative wall thickness was calculated as the ratio of the average of ventricular septal and posterior free-wall thicknesses to the radius of the internal ventricular cavity [4].

Standard resting 12-lead electrocardiogram (ECG) and a graded exercise test with indirect determination of VO<sub>2</sub>max were performed by using stress system CARDIETTE (Italy) and cycle ergometer SECA (Germany). Submaximal two step (each of 3min and recovery period of 6 min) exercise test was conducted using initial load of 1,2W/kg for the first step, and for the second step work load was calculated from the last minute HR value of the 1<sup>st</sup> step (PWC 170). ECG tracing and stress test were obtained 60 minutes before the echocardiographic investigation and ≥12 hours after last athletic activity. The formula for calculation of physical work capacity (Karpman V.L. et al., 1974) [5] was:

$$W_{170} = W_1 + (W_2 - W_1) \times 170 - f_1 / f_2 - f_1$$

In which W<sub>1</sub> and W<sub>2</sub> – work load power of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> steps, f<sub>1</sub> and f<sub>2</sub> – the last minute heart rate value of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> steps.

PWC<sub>170</sub>/kg was calculated by normalisation of PWC<sub>170</sub> to body mass.

Maximal oxygen consumption was measured by using modified Astrand-Ryhming Nomogram for indirect assessment of VO<sub>2</sub> max. [1].

The mean values and the standard deviations for the normally distributed data were calculated using descriptive statistics. Differences between means were assessed by using unpaired or paired Student t-test where appropriate. A two-tailed p value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results and their discussion.** In highly trained football players the intensive exercise program was associated with cardiac morphologic changes and different patterns of left ventricular hypertrophy. Compared with the wrestlers with a left ventricular EDD of 52,86±0,52 mm, the football players had larger EDD 54,15±0,24 mm (p<0,05). IVS was 8,61±0,09 mm in the football players, and 8,29±0,14 mm (p>0,05) in the wrestlers. PWT was 9,06±0,08 mm in the football players, and 9,00±0,14 mm (p>0,20) in the wrestlers. Relative wall thickness was 0,33±0,01 mm in the football players and 0,327±0,005 mm (p>0,20) in the wrestlers. LVM 207,2±2,84 g and mass index 107,75±1,36 g/m<sup>2</sup> in the football players were larger compared with the corresponding parameters in the wrestlers, 193,96±5,78 g and 101,79±2,53 g/m<sup>2</sup> accordingly and p<0,05 for both parameters (table 1). All evaluated echocardiographic variables correlated significantly with body surface area (r=0,2 to 0,4, p<0,001).

Values of left ventricular EDD, PWT and IVS in diastole, relative wall thickness, left ventricular mass and mass index were significantly greater in the athletes than in the controls (table 1).

Table 1. Echocardiographic parameters athletes and controls. Data are means (±SD)

Parameters	Football players (n = 221)	Wrestlers (n = 51)	Controls (n = 48)
IVS (mm)	8,61±0,09 * * *	8,29±0,14 * *	7,69±0,18
PWT (mm)	9,06±0,08 * * *	9,00±0,14 * * *	7,87±0,15
LVEDD (mm)	54,15±0,24 ■ * * *	52,86±0,52 * * *	48,54±0,27
LVM (g)	207,52±2,84 ■ * * *	193,96±5,78 * *	177,12±3,44
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	107,75±1,36 ■ * * *	101,79±2,53 *	95,29±1,14
RWT	0,33±0,01 *	0,327±0,005 *	0,30±0,01

■ p<0,05 compared with wrestlers; \* p<0,05, \* \* p<0,01 and \* \* \* p<0,001 compared with controls;  
IVS – interventricular septa in diastole; PWT- left ventricular posterior wall thickness in diastole;  
LVEDD – left ventricular end diastolic dimension; LVM – left ventricular mass;  
LVMI – left ventricular mass index; RWT – relative wall thickness

In football players VO<sub>2</sub>max was 56,31±0,91, and this parameter was in poor correlation with left ventricular EDD (r=0,09, p<0,001), and in moderate correlation with LVMI (r=0,32, p<0,001). In wrestlers VO<sub>2</sub>max was 56,22±0,83 and also poorly correlated with left ventricular EDD (r=0,06, p<0,05), and moderately correlated with LVMI (r=0,30, p<0,001), as well as in controls (EDD-r=0,03, p<0,05, and LVMI-r=0,27, p<0,01). The challenging explanation for the last findings might be to some extent related to the influence of genetics.

Also poor correlation was found between VO<sub>2</sub>max and RWT in football players, wrestlers and controls (r=0,05, p<0,05, r=0,03, p<0,05, r=0,03, p<0,05 accordingly).

There was not significant difference in the VO<sub>2</sub>max between wrestlers and football players (p>0,2) as well as in PWC<sub>170</sub> and PWC<sub>170</sub>/kg (p>0,1 and p>0,2 accordingly). All these physical parameters were significantly higher in athletes than in controls (table 2).



Table 2. Physical parameters of the athletes and controls. Data are means ( $\pm$ SD)

Parameter	Football players (n = 221)	Wrestlers (n = 51)	Controls (n = 48)
Age (years)	22,76 $\pm$ 0,26	22,84 $\pm$ 0,55	23,04 $\pm$ 0,27
Height (cm)	178,16 $\pm$ 12,04	177,34 $\pm$ 10,20	176,18 $\pm$ 10,38
Weight (kg)	77,41 $\pm$ 10,81	79,77 $\pm$ 7,6	74,38 $\pm$ 8,46
Body Surface area (m <sup>2</sup> )	1,92 $\pm$ 0,11	1,91 $\pm$ 0,07	1,81 $\pm$ 0,17
Heart rate (beat·min <sup>-1</sup> )	61,07 $\pm$ 1,08 *	60,02 $\pm$ 1,43 *	78,12 $\pm$ 1,20
Systolic blood pressure (mm,Hg)	118,11 $\pm$ 1,04	117,03 $\pm$ 1,87	116,24 $\pm$ 1,12
Diastolic blood pressure (mm,Hg)	74,27 $\pm$ 1,14 ■	67,84 $\pm$ 1,20 *	73,47 $\pm$ 0,87
Length of sports activity (years)	12,86 $\pm$ 0,26	12,06 $\pm$ 0,60	-
VO2 max (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	56,31 $\pm$ 0,46 *	56,47 $\pm$ 1,33 *	41,34 $\pm$ 0,48
PWC 170	1474,45 $\pm$ 17,54 *	1525,03 $\pm$ 25,85 *	1109 $\pm$ 14,27
PWC170/kg	19,58 $\pm$ 0,22 *	19,95 $\pm$ 0,50 *	14,39 $\pm$ 0,31

■  $p < 0.001$  compared with wrestlers; \*  $p < 0.001$  compared with controls;  
PWC – physical work capacity

A heterogeneous pattern of left ventricular geometry was observed in 46 out of 221 football players (37 subjects with eccentric hypertrophy, 7 subjects with concentric hypertrophy, 175 with normal geometry and 2 with concentric remodeling). However, the wrestlers displayed a more homogeneous pattern of left ventricular geometry (5 subjects with eccentric hypertrophy, and 46 with normal geometry).

Interestingly, VO<sub>2</sub>max and PWC<sub>170</sub> were significantly greater in football players with increased LVM than in those with normal LVMI ( $p < 0,001$ ). There was no significant difference in PWC<sub>170</sub>/kg between these two groups of athletes with and without increased LVMI ( $p > 0,2$ ) (table 3).

Abnormal ECGs were significantly more often in athletes with increased LVMI and various LV hypertrophy patterns - 47.8% ( $p < 0,001$ ) than in those with normal LVMI - 14.8%.

Exercise electrocardiography revealed T – wave inversion during exercise and recovery phase in 9 athletes. All of them were with increased LVMI. Those football players with the most significant ECG abnormalities on the tracings made at rest, as well as during exercise testing and recovery period showed various patterns of LVH. Interestingly, abnormal ECGs were found in 6 (85,7%) of football players with concentric hypertrophy versus 15 (40,5%) athletes with eccentric hypertrophy. These changes seem to represent adaptations to the haemodynamic load produced by long-term, frequent, intensive exercise program. In the group of the 22 football players with increased LVMI on the basis of presence of the abnormal ECG patterns a group of 9 athletes with low figures of VO<sub>2</sub>max (2 with concentric hypertrophy and 7 with eccentric hypertrophy) was picked out for further evaluation and observation after a period of deconditioning.

Table 3. Comparison of physical and echocardiographic parameters of football players with normal and increased left ventricular mass index. Data are means ( $\pm$ SD)

Parameter	Football players with normal LVMI (n = 175)	Football players with increased LVMI (n = 46)	p - value
LVEDD (mm)	53,55 $\pm$ 0,25	55,96 $\pm$ 0,55	$p < 0,001$
LVM (g)	181,12 $\pm$ 2,44	266,22 $\pm$ 4,75	$p < 0,001$
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	99,93 $\pm$ 1,82	137,95 $\pm$ 3,80	$p < 0,001$
RWT	0,32 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,01	$p < 0,001$
VO <sub>2</sub> max (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	56,03 $\pm$ 0,53	58,12 $\pm$ 0,89	$p < 0,05$
PWC 170	1453,88 $\pm$ 20,17	1537,91 $\pm$ 37,18	$p < 0,05$
PWC170/kg	27,44 $\pm$ 8,04	24,99 $\pm$ 4,85	$p > 0,2$

LVEDD – left ventricular end diastolic dimension; LVM – left ventricular mass;  
LVMI – left ventricular mass index; RWT – relative wall thickness; PWC – physical work capacity

The data indicate that highly trained male athletes had higher value of maximal oxygen uptake PWC<sub>170</sub> and PWC<sub>170</sub>/kg than untrained male controls. Highly trained athletes exhibit greater left ventricular internal dimension, left ventricular wall thickness, relative wall thickness, left

ventricular mass and mass index compared to the untrained controls. The improvements in these parameters were associated with long-term, frequent, intensive exercise program. In spite of larger LVEDD, LVM and LVMI in football players than in wrestlers, they had almost similar VO<sub>2</sub>max,

and the larger are LVM and LVMI the higher is VO<sub>2</sub>max. The amount of physiologic hypertrophy that occurs in the athletes is related to the intensity and duration of the exercise and is directly related to the fitness level or VO<sub>2</sub> max. It can be concluded that VO<sub>2</sub>max is the variable that better correlates with the LVMI.

## REFERENCES

1. Astrand P.O., Rodahl K. Textbook of work physiology. - New- York: McGraw-Hill. - 1977. - P. 350.
2. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method // Circulation. - 1977. - N55. - P. 613-618.
3. Dionne F.T., Turcotte L., Thibault M.C. et al. Mitochondrial DNA sequence polymorphism VO<sub>2</sub>max, and response to endurance training // Med. Sci. Sports. Exerc. - 1991. - N23. - P. 177-185.
4. Ford L.E. Heart size // Circ Res. - 1976. - N39. - P. 297-303.
5. Карпман В.И. Исследование физической работоспособности спортсменов. - М.: 1974.
6. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., Savage D.D., Laragh J.H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Ann Intern Med. - 1991. - N114. - P. 345-352.
7. Puffer J.C. Overview of the athletic heart syndrome. // In: Thompson P.D. ed. Exercise and sports cardiology. - New York: McGraw-Hill. - 2001. - P. 30-42.
8. Sahn D.J., De Maria A., Kisslo J. et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // Circulation. - 1978. - N58: 1072-1083.
9. Tajik A.J., Seward J.B., Hagler D.J. Et al. Two-dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart and great vessels. Technique, image orientation, structure identification and validation // Mayo Clin Proc. - 1978. - N53. - P. 271-303.

## SUMMARY

### LEFT VENTRICULAR MORPHOLOGICAL CHANGES DUE TO VIGOROUS PHYSICAL ACTIVITY IN HIGHLY TRAINED FOOTBALL PLAYERS AND WRESTLERS: RELATIONSHIP WITH AEROBIC CAPACITY

Maskhulia L., Chabashvili N., Akhalkatsi V., Chutkerashvili T.

*Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Tbilisi State Medical University*

The heart undergoes profound changes in response to systematic athletic training. Several adaptations of cardiac shape and function occur with athletic training to improve the heart's function as a pump and thereby increase aerobic capacity. Maximal oxygen consumption or VO<sub>2</sub> max is regularly used as an index of physical fitness but the issue of which of the left ventricular structural parameter correlates with VO<sub>2</sub> max remained unresolved.

The aim of the study was to examine the effects of the long-term intensive physical training on cardiac responses in highly trained athletes-football players and wrestlers- and reveal the structural parameter of the heart which better correlates with aerobic capacity.

We studied a group of highly trained male athletes, 221 football players and 51 wrestlers, and 48 healthy male sedentary controls.

The research has included M and 2D-echocardiography, resting ECG and stress-testing.

The data indicate that highly trained male athletes had higher value of maximal oxygen uptake PWC<sub>170</sub> and PWC<sub>170</sub>/kg than untrained male controls; they exhibit greater left ventricular internal dimension, left ventricular wall thickness, relative wall thickness, left ventricular mass and mass index compared to the untrained controls. The amount of physiologic hypertrophy that occurs in the athletes is related to the intensity and duration of the exercise and is directly related to the fitness level or VO<sub>2</sub> max. It was concluded that VO<sub>2</sub>max is the variable that better correlates with the LVMI.

**Key words:** athlete, aerobic capacity, left ventricular structure, left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, patterns of left ventricular geometry, echocardiography, stress-testing.

## РЕЗЮМЕ

### МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ФУТБОЛИСТОВ И БОРЦОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СИЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

Масхулия Л.М., Чабашвили Н.М., Ахалкаци В.В., Чуткерашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, отделение медицинской реабилитации и с противной медицины*

Сердце претерпевает существенные изменения в ответ на регулярные физические нагрузки. В результате спортивных нагрузок происходят различные изменения формы и функции сердца, направленные на улучшение насосной функции и повышение аэробной мощности. Максимальное потребление кислорода или VO<sub>2</sub> макс регулярно используется как показатель физического состояния организма, однако вопрос о том, с каким структурным параметром левого желудочка (ЛЖ) он коррелирует, остается нерешенным.

В исследовании участвовали 275 высококвалифицированных спортсменов, среди них 221 футболистов, 51 борец, и 48 здоровых нетренированных лиц мужского пола.

Проводилась М и 2D эхокардиография, электрокардиография в покое и велоэргометрия.

В результате исследования были выявлены более высокие показатели максимального потребления кислорода - PWC<sub>170</sub> и PWC<sub>170</sub>/кг. Выявлены высокие показатели конечного диастолического размера ЛЖ, толщины стен ЛЖ, относительной толщины стен, массы ЛЖ и индекс массы ЛЖ по сравнению с контрольной группой. Имеющая место у спортсменов гипертрофия ЛЖ связана с нагрузкой высокой интенсивности и продолжительности и соответствует показателю VO<sub>2</sub> макс. В результате исследования было выявлено, что VO<sub>2</sub> макс коррелирует с индексом массы ЛЖ.

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

## LOWER EXTREMITY VEIN DIGITAL PHOTOPLETISMOGRAPHY IN HIGHLY QUALIFIED FOOTBALL PLAYERS AND WRESTLERS

Sophromadze Z., Chabashvili N., Kakhabrishvili Z.

Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Tbilisi State Medical University

Sports training are recognised as extremely complicated pedagogical and physiological process. Aiming high sport results, it is oriented toward two main targets: to increase human functional capacity as well as to enhance physical load availability and to skill in different kinds of sports specific and non-specific movements [1,3,5,6].

Nowadays, along with high technical, tactic and psychologic readiness, good physical preparation is required, realized by great physical load during trainings and competitions [6,7,9,10]. According to recent findings functional parameters differences among sportsmen of different types have been decreased. That should be always considered in skill diagnostics [2,4,8].

Aim of the investigations was to study lower extremity venous system functional condition during physical load in highly qualified football players and wrestlers.

Sportsman physical load capacity practically approaches

the edge of human organism capacity. Thus our purpose was to conduct not only the sportsmen medical examination, but also constant control over dynamics of organism functional condition, based on new reliable scientific findings to optimise sportsmen training professes.

**Materials and methods.** Highly qualified 25 football players and 30 wrestlers, of age 18-25 years, were studied. Olympic, World and Europe champions were included among wrestlers.

Lower extremity venous system digital photoplethysmography (D-PPG) was conducted by apparatus: Rheo Dopplex II of Huntleigh Dianostics. The equipment digitally analyses photoplethysmographic gramm. Significant functional parameters: vein restoration time (VRT) and venous pump function (VP) in deep venous system were reported by the apparatus appropriate software. It included parameter interpretation diagram, Defining of the degree of venous system condition was as follows: normal, equivocal or pathological (fig.).

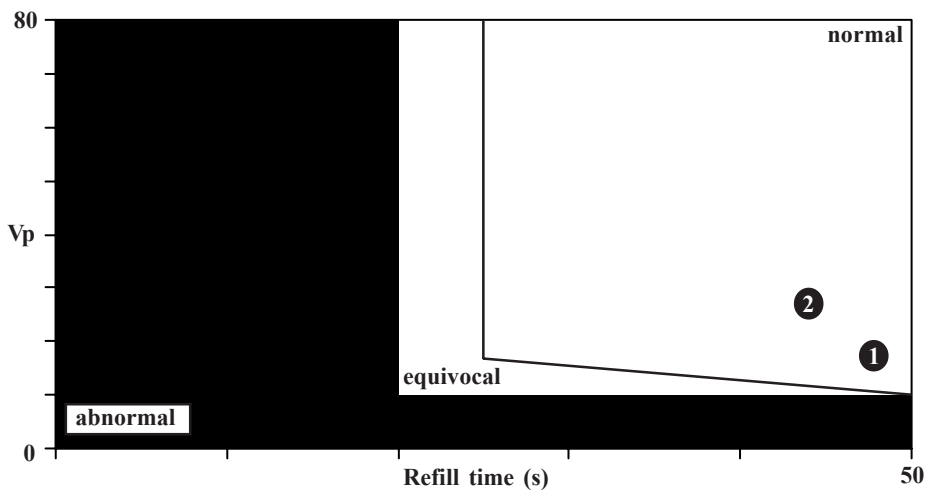


Fig. Data of photoplethysmographic diagram

Target sportsmen were examined in sitting position with forstepped lower extremity under examination. Photosensor transducers were applied to the medial tibial lower third surface in the point of 10 cm up from medial maleolus. Sportsmen were asked to perform 10 contractions of pedis with leaned heels. Advantage of the equipment is that it imitates pedic movements and patient follows movement necessary rhythm. Each examination was repeated 3times to reduce search mistakes.

Sportsmen lower extremity vein lighttransducing change registration associated with the degree of vessel filling was studied by digital photoplethysmography.

**Results and their discussions.** Study revealed number of differences among football players and wrestlers lower extremity vein by digital photoplethysmography. Vein restoration time (VRT) in football players is two times minor to compare to the one of wrestlers, while venous pump (VP)

function is about 1,5 times higher in footballers than in wrestlers. Degree of lower extremity venous system condition according to parameter interpretation diagram program showed normal values only in few cases. Slight deviations were observed only in individuals with recent trauma. Further examination after the appropriate treatment revealed normal values in traumatic subjects.

Thus we can conclude: digital photoplethysmography represents effective, easy to perform and cost-effective diagnostic approach. It could be used in different kinds of sport professionals lower extremity venous system functional condition examination especially in evaluation of post-traumatic treatment results.

In the case, when deviation is observed by digital photoplethysmography, patient should be examined by colour Doppler sonography, which gives precise real-time evaluation by colour cartogram of lower extremity venous bloodstream distribution, vessel permeability, venous geometry, filling defect and colour sample (paterna) distribution time.

Thus, our study concludes, that football player lower extremity veins quicker react to physical load, than those of wrestlers. Venous filling time is shorter and twice minor in football players to compare to wrestlers. However, venous pump function parameter is 1,5 times shorter in football players as lower extremities of sportsmen training in football have to meet much stronger and longer intensive physical load.

The search also showed that digital photoplethysmography appears to be effective, simple and financially available diagnostic method, which should be more frequently applied in lower extremity vein function examinations among sportmen of different kinds as well as in estimation of recovery therapy effectiveness in post-trauma period.

## REFERENCES

1. Агаджанова Л.П. Ультразвуковая доплерография в диагностике заболеваний сосудов нижних конечностей. – М.: Видар. - 1998. – С. 355-399.
2. Асеева И.А. и др. Современная ультразвуковая диагностика тромбозов глубоких вен нижних конечностей. – Клиническая физиология. – М.: 1998. – С. 216-235.
3. Кошкин В.М. Амбулаторное лечение атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей // Ангиология и сосуд. хирургия. - 1999. - том 5. - С. 106-111.
4. Кунчевич Г.И. Ультразвуковая диагностика в абдоминальной и сосудистой хирургии. – Минск: “Кавалер паблишерс” ИООО. - 1999. - С. 208-213.
5. Лазарашвили З. Клиническая и гемодинамическая оценка хирургических методов лечения варикозных болезней: Автореферат. дисс... канд. мед. наук. - Тб.: 2004. – С. 49.
6. Миткова В.В. Особенности гемодинамики в венах. - М.: Видар. - 1998. - С. 193-216.
7. Савелев В.С. и др. Болезни магистральных вен. - М.: “Медицина”. - 1999. - С. 218-310.

8. Aitken A.G. et al. Real-time ultrasound diagnosis of deep venous Trombosis : a comparison with venography // Clinical Radiology. - 1999. - vol. 38. - P. 309-313.

9. Becker D.M. et al. Inferior vena cava filters. indication, safety, effectiveness // Arch. Intern. Medicine. - 1998. - vol. 152. - N10. - P. 85-95.

10. Vought M.B. Venous imaging techniques and diagnostic criteria. - Acuson european customer education program. - 1998. - P. 56-62.

## SUMMARY

### LOWER EXTREMITY VEIN DIGITAL PHOTOPLETISMOGRAPHY IN HIGHLY QUALIFIED FOOTBALL PLAYERS AND WRESTLERS

Sophromadze Z., Chabashvili N., Kakhabrshvili Z.

*Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Tbilisi State Medical University*

Modern sport, along with the high technical, tactic and psychological readiness, requires good physical preparation achieved by a big physical load during trainings and competitions.

Aim of the investigations was to study lower extremity venous system functional condition during physical load in highly qualified football players and wrestlers.

Highly qualified 25 football players and 30 wrestlers, of age 18-25 years, were studied. Olympic, World and Europe champions were included among wrestlers.

Lower extremity venous system digital photoplethysmography (D-PPG) was conducted by apparatus: Rheo Dopplex II of Huntleigh Diagnostics. The equipment digitally analyses photoplethysmographic plots. Significant functional parameters: vein restoration time (VRT) and venous pump function (VP) in deep venous system were reported by the apparatus appropriate software. It included parameter interpretation diagram, defining degree of venous system condition as normal, equivocal or pathological.

Target sportsmen were examined in sitting position with physical loading pedis.

Sportsmen lower extremity vein lighttransducing change registration associated with the degree of vessel filling was studied by digital photoplethysmography .

The study results showed that vein restoration time (VRT) in football players is two times minor to compare to the one of wrestlers, while venous pump (VP) function is about 1.5 times higher in footballers than in wrestlers. Degree of lower extremity venous system condition according to parameter interpretation diagram program showed normal values only in few cases. Slight deviations were observed only in individuals with recent trauma. Further examination after the appropriate treatment revealed normal values in traumatic subjects.

The search also showed that digital photoplethysmography appears to be effective, simple and financially available diagnostic method, which should be more frequently applied in lower extremity vein function examinations among sportmen of different

kinds as well as in estimation of recovery therapy effectiveness in post-trauma period.

**Key words:** digital photoplethysmography; venous restoration time; venous pump function; sportsman.

## РЕЗЮМЕ

### ДИГИТАЛЬНОЕ ФОТОПЛЕТИЗМОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ФУТБОЛИСТОВ И БОРЦОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Сопромадзе З.Г., Чабашвили Н.М., Кахабришвили З.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра медицинской реабилитации и спортивной медицины*

На современном этапе развития спорта наряду с подготовкой спортсменов технически, тактически и психологически, в большинстве видов спорта проводится высокая физическая подготовка, что осуществляется в период тренировочных занятий и в соревнованиях.

Целью исследования явилось изучение функционального состояния вен нижних конечностей у высококвалифицированных футболистов и борцов во время физических нагрузок.

Нами обследованы высококвалифицированные футболисты (25) и борцы (30) в возрасте 18-25 лет.

Венозная дигитальная фотоплетизмография (D-PPG) нижних конечностей спортсменов исследовалась аппаратом Rheo Doplex-II Huntleigh Dianostics. Вышеуказанный аппарат предоставляет возможность цифровой обработки дигиталь-

ной фотоплетизмографической кривой (Software “Reporter” version). Нами изучены показатели функционирования системы глубоких вен: время венозного наполнения (ВВН) и функция венозного насоса (ФВН).

Исследование включает интерпретацию показателей диаграммы, посредством которой определяется качество состояния венозной системы (normal, equivocal, pathology).

Обследование спортсменов производилось в положении сидя, с нагрузкой на стопу.

С помощью дигитальной фотоплетизмографии проводилась регистрация изменений светопропускания вен обследуемого спортсмена, зависящих от степени кровонаполнения.

Нами установлено, что у футболистов ВВН приблизительно в 2 раза меньше, а ФВН в 1,5 раза больше, чем у борцов.

Состояние венозной системы нижних конечностей, в основном, было нормальным за исключением единичных случаев - при травме нижних конечностей, когда определялось незначительное отклонение от нормы. Вены нижних конечностей у футболистов при физических нагрузках реагируют быстрее по сравнению с борцами.

Наблюдения показали, что дигитальная фотоплетизмография представляет собой эффективный, простой и финансово доступный диагностический метод, который активно следует применять для исследования функционального состояния вен нижних конечностей и определения эффективности восстановительного лечения в посттравматическом периоде у спортсменов различных видов спорта.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.Ш. Лория*

*Научная публикация*

## ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Адамия Н.А., Жоржоллиани Л.Д., Манджавидзе Н.Ш., Херхеулидзе М.Н., Чантураия Н.Н.

*НИИ педиатрии Грузии им. И. Пагава; Тбилисский государственный медицинский университет*

В структуре аллергических заболеваний высока доля (60-79%) аллергических ринитов [1,2], частота которых в детской популяции составляет 10-15% [3,7,11]. Аллергический ринит не только существенно влияет

на качество жизни больных, но и является предвестником и предрасполагающим фактором для развития более тяжелых, нередко инвалидизирующих заболеваний.



Эпидемиологические исследования показывают, что симп-томы аллергического ринита сосуществуют с бронхиальной астмой и могут ей предшествовать [8,9]. У 80-90% пациентов, страдающих бронхиальной астмой, отмечается аллергический ринит различной степени тяжести [12], а 68% пациентов с аллергическим ринитом страдают астмой [13]. Установлено, что аллергический ринит является фактором риска формирования астмы и предшествует ее развитию в 32-64 % случаев. Анализ результатов обследования населения европейских стран показал, что круглогодичный ринит является независимым фактором развития астмы даже при отсутствии признаков атопии [6]. Согласно последним рекомендациям ВОЗ, больные аллергическим ринитом должны быть тщательно обследованы на предмет наличия астмы [5].

Целью исследования явилось определение клиничко-аллергологических особенностей аллергического ринита при сочетании его с бронхиальной астмой у детей школьного возраста.

**Материал и методы.** Превалентность аллергического ринита и частота сочетания бронхиальной астмы нами изучалась среди школьников г. Тбилиси; кросс-секционным методом исследования проведена случайная репрезентативная выборка детей, общей численностью 3000, в возрасте от 6 до 17 лет (девочек - 58,4%, мальчиков - 41,6%).

Оценка степени ассоциации аллергического ринита и бронхиальной астмы проводилась на основе метода случай-контроль. Риск воздействия аллергического ринита оценивали с использованием четырехпольной таблицы; вычислялось отношение шансов (OR).

Основная (случай) и контрольная (контроль) группы сформированы нами из одной и той же популяции. В основную группу были включены 397 детей, больных аллергическим ринитом, выявленных при эпидемиологическом исследовании. В качестве группы сравнения (контрольная) принимали всю изучаемую популяцию (без заболевших лиц). Группы были гомогенны по возрасту, полу и месту жительства. Для проверки статистических гипотез использовался  $\chi^2$ -критерий с поправкой Йетса. Довери-

тельные интервалы (CI), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности  $p=95\%$ .

Аллергологическая диагностика пациентов проводилась с использованием прик-тестов (компания "ALK") и определением уровня общего IgE (иммуноферментный анализ проводился в педиатрической клинике им. М. Гурамшвили), функция внешнего дыхания определялась с использованием аппарата BODISTAR EG-90. Эпидемиологические и клиничко-лабораторные данные обработаны с помощью компьютерной программы SPSS 11/5.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам эпидемиологического исследования превалентность аллергического ринита в детской популяции школьного возраста г. Тбилиси составила 13,2%. Аллергический ринит в 19,1% случаях сочетался с бронхиальной астмой, у 8% больных отмечался бронхоспазм физической нагрузки (верифицированный как клинически, так и тестом с физической нагрузкой); кашлевой вариант астмы наблюдался у 4,5% детей.

Оценка таблиц сопряженности показала, что шансы развития бронхиальной астмы были статистически выше в группе детей с аллергическим ринитом (OR = 22,78; 95% CI 12,96-40,06;  $p = 0,006$ ,  $\chi^2 = 8,61$ ), чем у здоровых школьников.

Изучение диагностики аллергических заболеваний показало, что возраст появления симптомов аллергического ринита составил  $6,2 \pm 0,15$  лет, а старт сопутствующих симптомов бронхиальной астмы приходился на средний школьный возраст ( $9,8 \pm 0,8$  лет). Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что старт аллергического ринита на 2-3 года опережает развитие бронхиальной астмы.

Распределение больных астмой в зависимости от степени тяжести показало, что у больных с интермитирующим аллергическим ринитом сочеталась бронхиальная астма легкого течения, а персистирующий вариант бронхиальной астмы с легким и среднетяжелым течением превалировал при персистирующем течении аллергического ринита (таблица 1). У больных аллергическим ринитом тяжелого течения бронхиальной астмы не отмечалось.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и аллергического ринита

Степень тяжести бронхиальной астмы	Степень тяжести аллергического ринита			
	интермитирующий		персистирующий	
	абс.	%	абс.	%
легкая (интермитирующая)	82	65	-	-
легкая (персистирующая)	6	4,8	11	8,7
легкая (всего)	32	25,4		
среднетяжелая	6	4,8	2,7	21,5
Всего	126			

Полученные данные выявили, что среднетяжелый вариант бронхиальной астмы чаще встречался у мальчиков (OR-1,76; 95% CI-1,3-2,51;  $p=0,05$ ). Легкая форма бронхиальной астмы (интермитирующий и персистирующий варианты) чаще диагностировалась у девочек (OR-1,71; 95% CI-1,12-1,31;  $p=0,02$ ).

Атопия, являясь важным фенотипом бронхиальной астмы, верифицируется в клинических и эпидемиологических исследованиях наличием положительных кожных проб с наиболее распространенными аллергенами и выявлением высоких уровней общего IgE, а также наследственной предрасположенностью к atopическим заболеваниям и оценивается по семейному и личному аллергоанализу [4,10].

Изучение спектра сенсибилизации среди больных аллергическим ринитом выявило превалирование бытовой сенсибилизации в 85,5% (исследованы *Dermatophagoides farinace*, *Dermatophagoides*

*pteronyssinus*), при этом у 42% детей она сочеталась с эпидермальной и пылевой. У больных с сочетанным проявлением аллергического ринита и бронхиальной астмы в 91% случаев была выявлена бытовая сенсибилизация, у 32% детей в сочетании с эпидермальной (21%), пылевой (19%) и пищевой (7,1%). Таким образом, atopический фенотип аллергического ринита и бронхиальной астмы, верифицированный аллергопробами, был подтвержден у большинства больных.

Общий иммуноглобулин E в сыворотке крови был определен у 70-и больных: у 30-и с аллергическим ринитом и у 40-а - с сочетанным течением аллергического ринита и бронхиальной астмы (таблица 2). Как следует из таблицы, средние показатели общего IgE в сыворотке крови в обоих случаях в 3-5 раз превышали нормальные значения, при этом, статистически достоверных различий между группами, не выявлено ( $p>0,05$ ). Только у 6% детей, больных аллергическим ринитом, показатели IgE были в пределах нормы.

Таблица 2. Показатели общего IgE (ELISA) в сыворотке крови больных с аллергическими заболеваниями (IU/ml)

Нозология	n	M	SD	Min-max
аллергический ринит	30	612,00	437,21	22,00-1280,00
аллергический ринит +бронхиальная астма	40	632,12	532,22	38,00-1180,00

Изучение функции внешнего дыхания выявило снижение показателей, характеризующих изменение бронхиальной проходимости по обструктивному типу при сосуществовании симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы, в отличие от пациентов болеющих аллергическим ринитом в “чистом” виде ( $p<0,05$ ).

Среди детей основной и контрольной групп была проведена оценка данных семейного и личного аллергоанамнеза. Изучалось у родственников (по линии отца и матери) наличие аллергических заболеваний (астма, дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия), а у детей atopического дерматита в анамнезе, что расценивалось как положительный личный аллергоанамнез.

Проведенные исследования показали, что дети с аллергическим ринитом в 68% случаев, а при сочетании аллергического ринита с бронхиальной астмой - в 72% случаев имели родственников с аллергией ( $p>0,05$ ). В контрольной группе (в здоровой части популяции) наследственное предрасположение к аллергии отмечено лишь в 3,1% случаев ( $p<0,001$ ). Отягощенная аллергическая наследственность проявлялась преимущественно по материнской линии ( $p<0,05$ ).

Атопический дерматит (текущий или в анамнезе) в исследованной популяции был отмечен у 2,6% (78) де-

тей. Частота atopического дерматита среди больных детей была в 17 раз выше по сравнению со здоровым контингентом ( $p<0,001$ ). Выявлена высокая частота atopического дерматита при сочетании аллергического ринита и бронхиальной астмы по сравнению с детьми, болеющими аллергическим ринитом в “чистом” виде ( $p<0,03$ ).

Таким образом, у детей с аллергическим ринитом в структуре клинических вариантов (по критериям тяжести) превалировала легкая бронхиальная астма, на долю которой приходится 69,8% (интермитирующая 65%, персистирующая 4,8%) при этом без статистически значимых различий между мальчиками и девочками.

Сочетание наследственной предрасположенности к аллергии с atopическим дерматитом в анамнезе у детей и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови может рассматриваться как ранний диагностический предиктор atopического фенотипа как для аллергического ринита, так и его сочетания с бронхиальной астмой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Б.М. Аллергический ринит и бронхиальная астма. - [www.allergology.ru](http://www.allergology.ru), [www.Ketstine.ru](http://www.Ketstine.ru). 2002.

2. Студеникин Н.И., Ревякина В.А., Лукина О.Ф., Современные представления о взаимосвязи аллергических ринитов и бронхиальной астмы у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – N 1(6). - С. 43-51.
3. Yemelyanov A.V., Fedoseev G.B. et al, The prevalence of asthma and allergic rhinitis among adults in Saint-Petersburg. - Russia. 13th ERS congress 2003. - vol 22. – Sup. 45. – P. 299.
4. Capriles-Hulett A., Sanehez-Borges M. Dermatophagoides and blomia skin sensitization in allergic patients // Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. – 2005. – N 17(6). – P. 224-228.
5. Bousquet J., Van Cauwenberge P. (EDs). Allergic rhinitis and its impact on asthma // J. Allergy Clin Immunol. – 2001. - N108 (5 Suppl). – P. 146-150.
6. Bouchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // Eur. Respir. J. – 2004. – N 24(5). – P. 758-764.
7. Bouchau V., Durham S.R., Epidemiological characterisation of the Intermittent and persistent types of allergic rhinitis // Allergy. - 2005 (In Press).
8. Katelaris C.H. Связь аллергического ринита и астмы // Астма. – 2001. - том 2. - N1.
9. Panic E., Panic I. Prevalence of association between asthma (A) and Allergic rhinitis (AR) Symptoms in schoolchildren. // RSJ. 13 th ERS congress 2003. - vol. 22. – Sup. 45. - 135 p.
10. Fick R.B., Jardieu P.M. IgE and anti-IgE therapy in asthma and allergic disease. New York: Marcel Dekker. - 2002.
11. Gotua M.A., Rukhadze M.T., Abramidze T.G., Gamkrelidze A.G., The epidemiology of allergic Rhinitis in Georgian schoolchildren. // XXIII EAACI Congress. – 2004. - Abstract Book 71 p.
12. Kaplan A.P. Allergic rhinitis and asthma: A continuum of upper airway disease // J. Asthma. – 2004. - vol. 5. - N1. – P. 18.
13. Strachan D.P. Epidemiology of rhinitis asthma and rhinitis. - Second Edition. – Oxford: Blackwell Science Ltd. – 2000.

## SUMMARY

### PECULIARITIES OF JOINT COURSE OF ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN POPULATION OF SCHOOL-AGE CHILDREN

Adamia N., Jorjoliani L., Manjavidze N., Kherkheulidze M., Chanturaia H.

*I. Pagava Research Institute of Pediatrics, State Medical University*

Purpose of the work was to investigate clinical-allergic peculiarities of allergic rhinitis, together with bronchial asthma in school-age children. There were studied random representative group of children, in total 3000 subjects from 6 to 17.

According to the results of epidemiological research in school-age children's population, prevalence of allergic rhinitis was 13,2%. In 19,1% of cases, allergic rhinitis was accompanied with bronchial asthma and in 8% of the patients there was indicated bronchial spasm of physical load (verified as clinically, also through the test with physical load), coughing version of asthma was observed in 4,5% of children.

Thus, in children with allergic rhinitis, within the structure of clinical versions (by the criteria of severity) of rare bronchial asthma prevailed (69,8%, among which 65% - intermitting form and 4,8% - persisting form), without statistically significant difference between the boys and girls.

Combination of inherited predisposition to allergy with the atopic dermatitis, in the in the anamnesis of children with the increased level of general IgE in the blood serum may be considered as early diagnostic predictor of atopic phenotype as for the allergic rhinitis, also for its combination with the bronchial asthma.

**Key words:** allergic rhinitis, bronchial asthma, children, age, frequency.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Адамия Н.А., Жоржоллиани Л.Д., Манджавидзе Н.Ш., Херкхеулидзе М.Н., Чантураия Н.Н.

*НИИ педиатрии Грузии им. И. Пагава; Тбилисский государственный медицинский университет*

Целью исследования явилось определение клинко-аллергологических особенностей аллергического ринита при сочетании с бронхиальной астмой у детей школьного возраста. Обследована случайная репрезентативная выборка детей, общей численностью 3000, в возрасте от 6 до 17 лет.

По результатам эпидемиологического исследования prevalence аллергического ринита в детской популяции школьного возраста г. Тбилиси составила 13,2%. Аллергический ринит в 19,1% случаях сочетался с бронхиальной астмой, у 8% больных отмечался бронхоспазм физической нагрузки (верифицированный как клинически, так и тестом с физической нагрузкой); кашлевой вариант астмы наблюдался у 4,5% детей.

Таким образом, у детей с аллергическим ринитом в структуре клинических вариантов (по критериям тяжести) превалировала легкая бронхиальная астма, на долю которой приходится 69,8% (интермитирующая 65%, персистирующая 4,8%), при этом без статистически значимых различий между мальчиками и девочками.

Сочетание наследственной предрасположенности к аллергии с атопическим дерматитом в анамнезе у детей и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови может рассматриваться как ранний диагностический предиктор атопического фенотипа как для аллергического ринита, так и при его сочетании с бронхиальной астмой.

*Рецензент: д.м.н., проф. К.И. Пагава*

## РОЛЬ КИСЛОРОДНО-АЗОТНОГО СТРЕССА ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Санодзе Н.Е., Саникидзе Т.В., Убери Н.П., Жвания М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра специализации по педиатрии*

Неонатальный сепсис является угрожающим жизни новорожденного состоянием, встречается с частотой 1-10 на 1000 доношенных новорожденных и в 3-4 раза чаще у недоношенных. Считается, что причиной высокой частоты и тяжести исхода сепсиса у недоношенных детей является неполноценность компенсаторно-защитных механизмов организма. Литературные данные свидетельствуют о значимой роли свободных радикалов азота и кислорода в механизмах повреждения тканей при неонатальном сепсисе. Изменение внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса обуславливает нарушение функционирования клеток и способствует в дальнейшем изменению гомеостаза и развитию окислительного стресса в организме. Нами показано [8] что при сепсисе у недоношенных новорожденных интенсивность окислительного стресса особенно высокая, что обуславливает необходимость оценки эффективности воздействия проводимого лечения и изыскания дополнительных путей и средств объяснения особенностей молекулярных механизмов.

Целью нашего исследования явилось установление особенностей окислительного метаболизма и содержания оксида азота при неонатальном сепсисе у доношенных и недоношенных новорожденных.

**Материал и методы.** Нами исследованы 50 новорожденных в возрасте 5-30 дней, которые находились в отделении патологии новорожденных педиатрической клиники ТГМУ с диагнозом сепсиса, из них 30 доношенных (I группа) и 20 недоношенных (II группа) детей различного гестационного возраста. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей, без каких-либо соматических и неврологических нарушений. Диагноз сепсиса ставили посредством общепринятых критериев (анамнез, клинические и лабораторные критерии органной недостаточности, микробиологическое исследование гемокультуры). Во всех исследованных случаях наблюдалась септицемическая форма сепсиса новорожденных.

С целью исследования изменений окислительного метаболизма при неонатальном сепсисе кровь помещали в полиэтиленовые трубочки длиной 2 см и диаметром 0,5 см и замораживали в жидком азоте (-196° С). Спектры ЭПР крови измерялись на радиоспектрометре РЭ-1307 (Россия) с частотой микроволнового излу-

чения 9,77 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов в кварцевом сосуде Дьюара при температуре жидкого азота. В крови регистрировались сигналы ЭПР показателей прооксидантной (ионов переменной валентности,  $Mn^{2+}$  -  $g=2,14$ , метгемоглобина MetHb -  $g=6,0$ ) и антиоксидантной (церулоплазмина -  $g=2,05$ ,  $Fe^{3+}$ -трансферрина -  $g=4,3$ ) систем, а также комплексов оксида азота с гемовым железом - HbNO,  $g=1,94$ . Регистрация спектров производилась при амплитуде модуляции 0,6 мТ, микроволновой мощности 100 мВт.

Для определения содержания оксида азота (NO) в крови использовали спин-ловушку диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) методом SIGMA [цит. по 1]. Кровь инкубировалась с DETC (500 мг/кг) и  $Fe^{2+}$ -цитратом (50 мг  $FeSO_{4 \cdot 6H_2O} + 250$  мг цитрата натрия кг-1) в дозе 1,75 мг/мл крови в течение 3-х минут при комнатной температуре. Спектры ЭПР комплексов NO- $Fe^{2+}$ - $(DETC)_2$  регистрировались при температуре жидкого азота и значении микроволновой мощности 20 мВт [1].

Для определения содержания супероксидрадикалов ( $O_2^-$ ) в крови использовали спин-ловушку 5,5 диметил-1-пролин-N-оксид (DMPO) методом SIGMA. Кровь инкубировалась с DMPO (в дозе 50 мМ на 1 мл крови) в течение 3-х минут при комнатной температуре. Спектры ЭПР радикал-свободного кислорода (PCK) регистрировались при комнатной температуре при значении микроволновой мощности 20 мВт.

С целью определения содержания пероксидрадикалов (LOO) в крови и плаценте животных использовали спин-ловушку  $\alpha$ -фенил-tert-бутилнитрон (PBN) (SIGMA). Кровь инкубировалась с PBN в дозе 40 мМ на 1 мл крови) в течение 3-х минут при комнатной температуре. Спектры ЭПР PCK и LOO регистрировались при комнатной температуре и значении микроволновой мощности 20 мВт [4,10]

Полученные в результате исследования данные обрабатывались стандартным статистическим методом, оценка результатов осуществлялась с применением t критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** В таблице представлены данные об изменении парамагнитных центров крови новорожденных до и после лечения.



Таблица. Динамика ЭПР центров крови у младенцев с сепсисом

Контроль	NO	O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	LOO <sup>·</sup>	Fe <sup>3+</sup> -тр	цп	HbNO	Mn <sup>2+</sup>
	16,8±1,0	-	-	30,0±2,5	15,0±2,0	-	-
сепсис доношенных до лечения	16,3±1,8 p>0,1	4,4±0,8	9,0±1,8	18,7±2,4 p<0,01	19,0±0,8 p>0,1	4,9±1,0	2,2±0,5
сепсис доношенных после лечения	15,6±1,5 p>0,1 p*>0,1	2,9±0,9 p*>0,1	5,0±1,5 p*<0,05	30,5±2,0 p>0,1 p*<0,01	18,0±0,7 p>0,1 p*>0,1	-	1,2±0,6 p*>0,1
сепсис недоношенных до лечения	14,3±2,0 p<0,05	8,1±0,9	15,8±1,9	20,6±2,0 p<0,01	19,7±0,9 p<0,05	5,6±1,2	2,4±0,7
сепсис недоношенных после лечения	23,0±1,5 p<0,01 p*<0,01	9,9±0,8 p*>0,1	7,0±0,9 p*<0,001	21,7±2,0 p<0,05 p*>0,1	20,0±1,6 p<0,05 p*>0,1	-	1,0±0,5 p*>0,1

примечания: p - по сравнению с контролем; p\* - по сравнению с соответствующими параметрами до лечения

Из приведенных в таблице данных следует, что в крови доношенных новорожденных при сепсисе наблюдаются интенсивные ЭПР сигналы супероксидрадикалов (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и липопероксидов (LOO<sup>·</sup>). В крови недоношенных новорожденных при сепсисе интенсивность указанных параметров увеличивается на 100% и 66%, соответственно.

Интенсивность сигнала ЭПР окисленного церулоплазмина в крови младенцев обеих групп на 35% превышает контрольные значения, Fe<sup>3+</sup>-трансферрин уменьшается на 37%. В крови младенцев обеих исследованных групп наблюдаются интенсивные сигналы ЭПР Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплексов, свидетельствующие об интенсивной деструкции мембранных структур в крови младенцев. Таким образом, можно заключить, что при сепсисе в крови младенцев наблюдается интенсификация процессов свободнорадикального окисления. Особенно высокие показатели содержания супероксид- и липопероксидрадикалов при неонатальном сепсисе выявлены у недоношенных младенцев, что свидетельствует о высокой интенсивности окислительного стресса в их организме.

Содержание свободного оксида азота при неонатальном сепсисе у доношенных младенцев не меняется, а у недоношенных – уменьшается на 15% по сравнению с контрольными значениями. В крови новорожденных с сепсисом обеих групп в спектре ЭПР крови регистрируются интенсивные сигналы ЭПР комплексов оксида азота с гемовым железом (HbNO), что свидетельствует о наличии гипоксии (высокого содержания дезоксигемоглобина) в крови младенцев.

Как известно, ответ организма на генерализованную инфекцию проявляется в индуцированной бактериальными токсинами усиленной продукции цитокинов в активированных макрофагах и моноцитах, которые способствуют повышению активности индуцибельной NO-

синтазы, усиленному образованию NO и развитию септического шока. В условиях эндотоксемии и септического шока повышение продукции оксида азота является важнейшей причиной вазодилатации, гипотензии и депрессии миокарда [7]. Следует отметить, что NO принадлежит значимая роль в защите организма-хозяина. В активированных фагоцитирующих макрофагах радикалы NO быстро реагируют с супероксидрадикалом, что проявляется в образовании высокореактивного пероксинитрита. Пероксинитрит окисляет липиды, протеины и ДНК микроорганизмов, вызывая их гибель. Этот процесс сопровождается образованием нитротирозина; наличие нитротирозина в крови больных указывает на усиленное образование активированными макрофагами пероксинитрита и развитие защитной реакции в организме хозяина [2]. Показано, что увеличение содержания NO наблюдается уже спустя 100 минут после внутривенного введения микробов животным [9]. При острых инфекциях повышенная продукция NO у взрослых и детей с септицемией проявляется в увеличении стабильных нитритов и нитратов в плазме крови и моче [2].

Для неонатальных инфекций характерна недостаточность функции макрофагов [5]. При неонатальной пневмонии и сепсисе, вызванных внутриутробными инфекциями, выявлено ухудшение продукции NO альвеолярными макрофагами [2]. Низкая активность iNOS в альвеолярных макрофагах при неонатальных инфекциях указывает на недостаточность адекватного иммунного ответа организма на микробную инфекцию, что, по мнению некоторых авторов [2] обусловлено недостаточностью секреции в них индуцирующих iNOS цитокинов (IL-1β и TNF-α), а не недостатком макрофагов [2]. Таким образом, можно заключить, что при неонатальных инфекциях, преимущественно у недоношенных детей, в альвеолярных макрофагах вырабатывается недостаточный иммунный ответ на микробную инфекцию.



После курса традиционной антисептической терапии у доношенных новорожденных наблюдается значительное снижение интенсивности окислительного стресса, что проявляется в нормализации показателей антиоксидантной системы ( $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина, церулоплазмина), содержания свободного оксида азота и комплексов  $\text{HbNO}$ , в резком снижении интенсивности показателей окислительного метаболизма, супероксидрадикалов, липопероксидов и  $\text{Mn}^{2+}$ -содержащих комплексов.

В результате лечения сепсиса у недоношенных новорожденных содержание супероксидрадикалов в крови младенцев не меняется, а содержание липопероксидов уменьшается на 50% по сравнению с исходными значениями. Не претерпевает изменений также активность церулоплазмина и содержание  $\text{Fe}^{3+}$ -трансферрина, что указывает на высокую интенсивность процессов свободнорадикального окисления в организме. Уменьшение содержания ионов  $\text{Mn}^{2+}$  в крови II группы младенцев, возможно, является следствием дезинтоксикационной терапии. Как следует из результатов исследования, на фоне использованных антигипоксических препаратов, в спектре ЭПР крови наблюдается исчезновение сигнала ЭПР нитрозилированного гемоглобина ( $\text{HbNO}$ ), что способствует восстановлению кислородотранспортной функции гемоглобина и снижению гипоксии в организме. Однако, в крови младенцев этой группы наблюдается резкое увеличение содержания свободного оксида азота ( $\text{NO}$ ), что указывает на повышенную экспрессию индуцибельной  $\text{NO}$ -синтазы ( $\text{iNOS}$ ) в условиях интоксикации и окислительного стресса, происходящего в организме. На фоне высокого содержания супероксидрадикалов существует возможность трансформации  $\text{NO}$  в пероксинитрит, что вызывает интенсификацию свободнорадикальных процессов в организме.

Таким образом, следует заключить, что при неонатальном сепсисе у недоношенных детей отмечается недостаточность активности иммунной и антиоксидантной систем. Интенсивность окислительного стресса не уменьшается и после проведения курса традиционного лечения, что создает постоянную опасность ухудшения состояния новорожденных и ставит перед необходимостью усиления антиоксидантной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галаган М.Е., Киладзе Б.В., Ванин 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.
2. Aikio O., Vuopala K., Pokela M-L Hallman M. Diminished

- Inducible nitric oxide synthase expression in fulminant early-onset neonatal pneumonia // Pediatrics. – 2000 – N 105(5). – P. 1013-1019.
3. Belady P.H., Farkouh L.J., Gibbs R.S. Intra-amniotic infection and premature rupture of the membranes // Clin. Perinatol. – 1997. – N24. – P. 43-67.
4. Kramer H.J., Misik V., Weglicki W.B. Cellular biochem. and mol. aspects of reper. - Das. D.K. ed.). -The New York Academy of Sciences. - New York: 1994. - P. 180-197.
5. Lewis D., Wilson C. Development immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility to infection. // In: Remington J., Klein J., eds. Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. - 4th ed. - Philadelphia PA: WB Saunders Co. – 1994. - P. 20-98.
6. Ozcan M.E., Guelec M., Ozerol E., Polat R., Akiol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2004. – N 19(2). – P. 89-95.
7. Paratt J.R. Nitric oxide a key mediator in sepsis and endotoxemia? // J. Physiol. Pharmacol. – 1997. – N48. – P. 493-506.
8. Sanodze N. Evulation of antioxidant system and free-radical processes in case of neonatal sepsis // Annals of biomedical research and education. - 2005. – N 5(1). - P. 37-38.
9. Stewart T.E., Valenza F., Ribeiro S.P. et al. increased nitric oxide in exhaled gas as an early marker of lung inflammation in a model of sepsis // Am. J. Reprod. Crit. Med. – 1995. - N151. – P. 713-718.
10. Xia Y., Zwier J.L. Direct measurement of nitric oxide generation from nitric oxide synthase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - N94. – P. 12705-12710.

## SUMMARY

### ROLE OF OXYGEN-NITROGEN STRESS IN NEONATAL SEPSIS

Sanodze N., Sanikidze T., Uberi N., Zhvania M.

*Department of Specialisation in Pediatrics, Tbilisi State Medical University*

Reference data indicate on the important role of free radicals of nitrogen and oxygen in the mechanisms of the damage of cells and tissues during neonatal sepsis. Meanwhile these connections play an important role in protecting of the host organism from intervention of microorganisms. The aim of the study was the evaluation of peculiarities of oxidizing metabolism and containing of nitrogen oxide.

Low consistence of nitrogen oxide and the disturbance of the intracellular oxidative-resorting balance during neonatal sepsis, especially in premature children, induces insufficiency of immune and antioxidant system, which changes the homeostasis and develops the oxidative stress of the host organism. As it was shown by the results of our study, antibacterial and supportive therapy doesn't provide the important reduction of processes of free radical oxidizing. The last circumstance makes a barrier for improving a clinical condition of the newborns.

**Key words:** neonatal sepsis, nitric oxide, oxidative stress, free radicals, antioxidants.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ОКСИГЕН-НИТРОГЕННОГО СТРЕССА ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ

Санодзе Н.Е., Саникидзе Т.В., Убери Н.П., Жваниа М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра специализации по педиатрии*

Литературные данные свидетельствуют о значимой роли свободных радикалов азота и кислорода в механизмах повреждения клеток и тканей младенцев при неонатальном сепсисе. Они играют важную роль в защите организма-хозяина от интервенции микроорганизмов. Целью исследования явилось установление особенностей окислительного метаболизма и определение содержания оксида азота при неонатальном сепсисе у доношенных и недоношенных детей и эффективности его коррекции.

Низкое содержание оксида азота и нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса при неонатальном сепсисе, преимущественно у недоношенных но-

ворожденных, свидетельствует о недостаточности у них иммунной и антиоксидантной систем, способствует нарушению функционирования клеток, изменению гомеостаза и развитию окислительного стресса в организме хозяина. Как показали результаты исследования, проведенная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия не обеспечивает значительного снижения интенсивности процессов свободнорадикального окисления, что препятствует улучшению клинического состояния новорожденных детей, создает постоянную опасность ухудшения состояния пациентов и ставит перед необходимостью усиления антиоксидантной терапии.

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

*Научная публикация*

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮВЕНИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПОПУЛЯЦИИ г. ТБИЛИСИ

Чкуасели Н.Н., Цинамдзгвришвили Б.В., Пагава Е.К., Цибадзе А.Д., Пагава К.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и подростковой медицины*

Артериальная гипертензия (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На сегодняшний день почти треть взрослого населения имеет повышенное артериальное давление, и значительная часть больных вынуждена постоянно получать медикаментозное лечение. Известно, что истоки артериальной гипертензии следует искать в детском и подростковом возрасте и воздействие на организм в этом периоде, когда закладывается его характер и привычки, может быть гораздо эффективнее с целью предупреждения развития артериальной гипертензии, чем активное терапевтическое вмешательство во взрослом возрасте [1,2,11].

Артериальное давление у детей значительно ниже, чем у взрослых. Если в конце беременности систолическое артериальное давление у плода составляет 60-70 мм. рт. ст., то к месячному возрасту новорожденного оно повышается до 85 мм. рт. ст. По мере взросления, арте-

риальное давление (АД) постепенно повышается. При этом более значимым является биологический, а не паспортный возраст. В подростковом возрасте АД приближается к его значению у взрослых [1,10].

У подростков АГ встречается значительно реже, чем у взрослых. Распространение АГ у детей, по данным разных авторов, составляет от 1 до 18%, в зависимости от возрастной группы и выбранных критериев диагностики [7,9].

Целью нашего исследования явилось изучение у подростков г. Тбилиси в возрасте 15-16 лет (мужской пол) распространения ювенильной артериальной гипертензии, выявление ее клинических особенностей и некоторых показателей умственной трудоспособности.

**Материал и методы.** Для выявления ювенильной артериальной гипертензии (ЮАГ) нами обследованы 378 юношей в возрасте 15-16 лет – школьников и студентов вузов

первого курса г. Тбилиси. Для выявления АГ у подростков с учетом паспортного и биологического возраста при-

меняли алгоритм, позволяющий определить границы нормального, высокого нормального и высокого АД - индивидуально для каждого подростка (схема).

Схема. Алгоритм оценки величины артериального давления у подростков

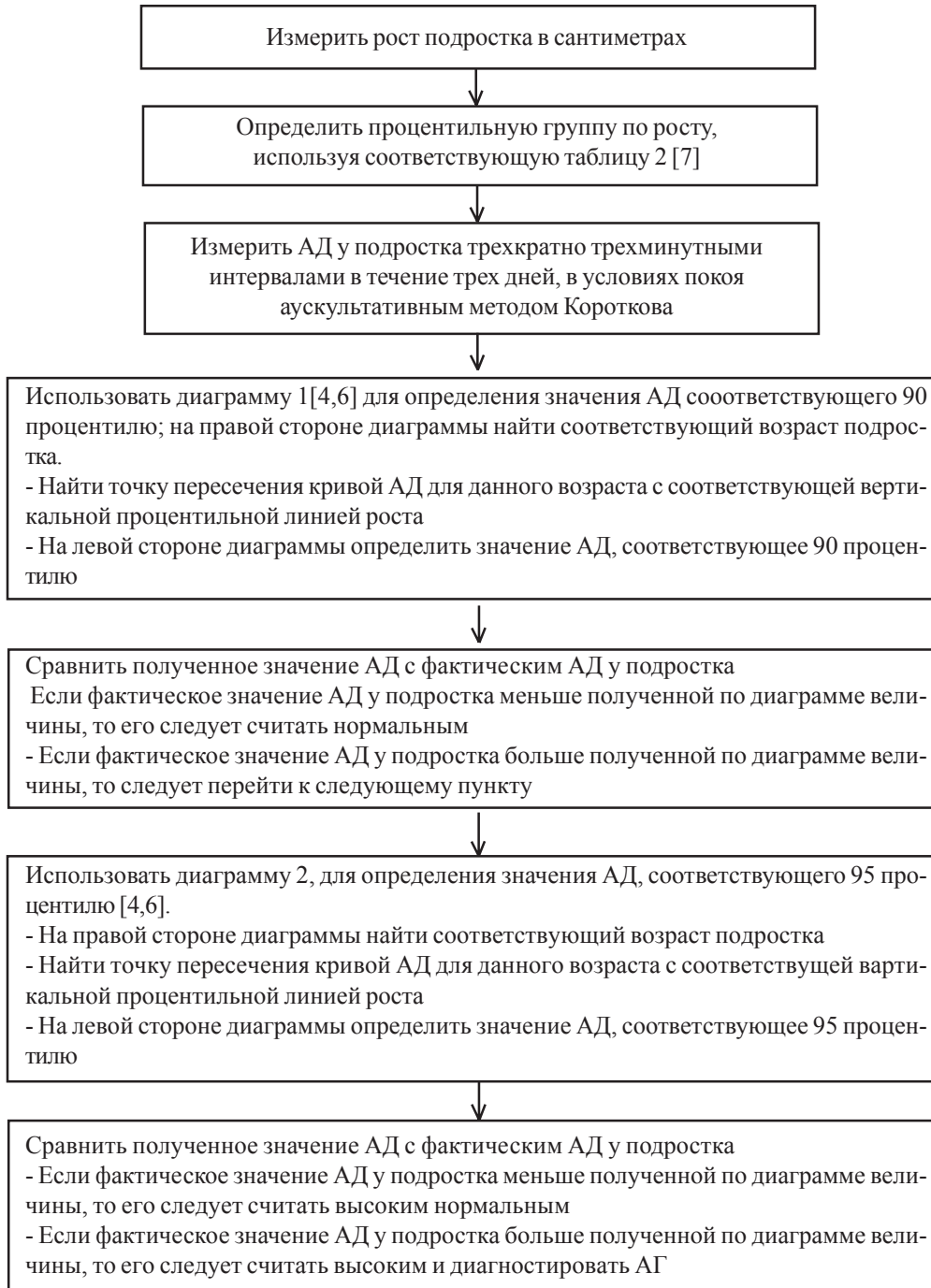


Таблица 2. Процентили роста для юношей

Процентили	1	10	25	75	90	97
Возраст	Рост (см)					
15	149,3	153,2	158,0	172,0	178,0	181,0
16	154,0	138,0	162,2	177,4	182,0	185,0

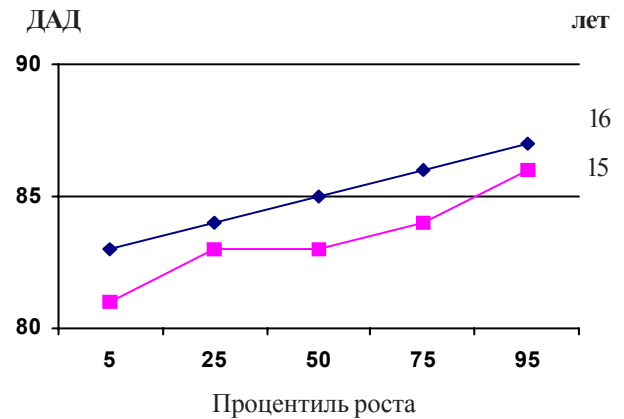
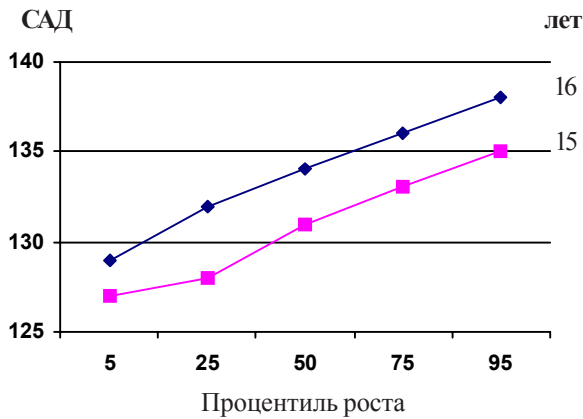


Диаграмма 1. Значение 90-ого перцентиля АД в зависимости от возраста и перцентиля роста у юношей

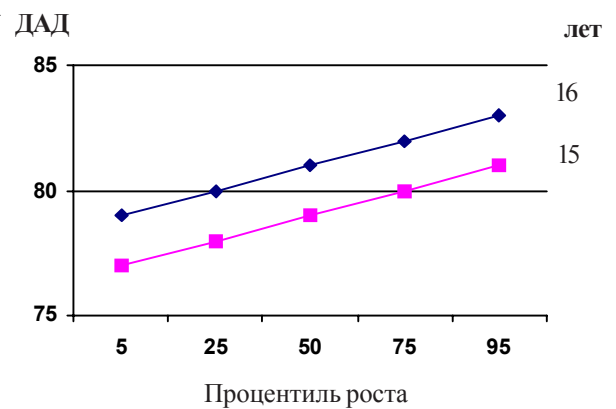
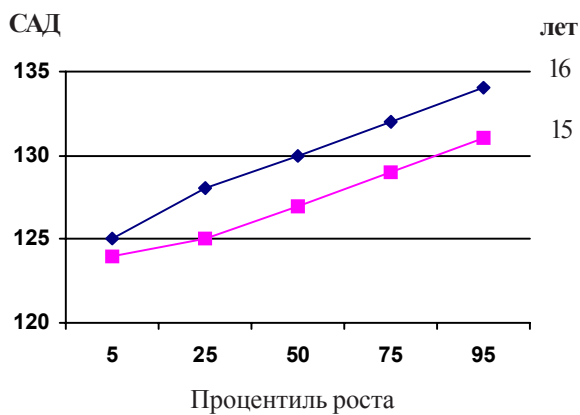


Диаграмма 2. Значение 95-ого перцентиля АД в зависимости от возраста и перцентиля роста у юношей

Согласно вышеописанному алгоритму нормальным показателем артериального давления для юношей 15-16 лет считается АД с 90 перцентильным показателем (с учетом перцентильного показателя роста юношей); При высокой норме перцентиль колеблется в пределах от 90 до 94; а при высоких цифрах АД - показатель перцентиля выше 95 [8,10].

**Результаты и их обсуждение.** В результате анализа измерения АД у 378-и подростков, только лишь у 6-и (1,6%) юношей оказалась высокая норма АД, ЮАГ выявилась у 32-х (8,46%) юношей. Из 6-и юношей с высокой нормой четверо отказались от дальнейшего исследования. Дальнейшие наблюдения продолжены только с 32-мя юношами (ЮАГ).

ЮАГ среди юношей протекала, в основном, бессимптомно, только у 9-и (28,12%) отмечалась слабо выраженная головная боль по вечерам, у 12-и (37,5%) легкая утомляемость и у 5-и (15,6%) периодическое, слабо выраженное, головокружение. 14 (43,75%) юношей отмечали снижение трудоспособности и отставание в учебном процессе.

Исходя из вышеизложенного, мы решили изучить сенсомоторную и психоэмоциональную продуктивность

юношей (11). Информационное согласие на обследование было получено как от юношей, так и их родителей. Таковых оказалась 12 - с ЮАГ; контрольную группу составили 11 юношей из здорового контингента.

Сенсомоторная реакция изучалась с помощью колец типа Ландольта в компьютерном режиме: на темном фоне экрана появлялись кольца с 3-мя или 5-ю разрезами, экспозиция - 36мс, длительность интервала между кадрами - 1800 мс. По заданию объект исследования должен был ответить на все световые стимулы однозначным нажатием на левую кнопку "мышки". Компьютерная программа при каждом сигнале регистрировала время реакции, количество правильных, неправильных, пропущенных ответов и ошибок (т.е. качество работы).

Спустя 5 минут после изучения сенсомоторной реакции для определения умственной работоспособности больным проводили психоэмоциональную пробу: на темном фоне компьютерного экрана появлялись световые кольца с 3-5-ю (нечетное количество) или 4-мя (четное) разрезами с той же длительностью и интервалом, что и при изучении сенсомоторной реакции.

Исследуемому объекту давалось задание: ответить на появление нечетно разрезанных колец нажатием на левую клавишу “мыши” компьютера, а на четно разрезанных - нажатием на правую клавишу “мыши”. Компьютерная программа регистрировала качество выполненной объектом работы: количество правильных, неправильных и пропущенных ответов, время реакции.

Исследование проводилось в состоянии покоя спустя 1-1,5 часа после приема завтрака. После каждого этапа исследования измеряли уровень АД.

Результаты исследования представлены в таблице 3. При выполнении простой сенсомоторной работы исследуемые как с ЮАГ, так и контрольной групп неверных ответов на световые стимулы практически не допускали. Число пропущенных ответов в контрольной группе не превышало  $3 \pm 1\%$ , у лиц же с ЮАГ - пропущенные ответы были обнаружены в  $13 \pm 2,1\%$ , к тому же преимущественно во второй половине нагрузки. Средние значения “время реакции” в обеих группах не отличались существенно друг от друга.

Таблица 3. Показатели качества работы больных с ЮАГ при выполнении сенсомоторной и психоэмоциональной нагрузки

Группы обследованных	Сенсомоторная работа			Психоэмоциональная нагрузка		
	Неверные ответы (%)	Пропущенные ответы (%)	Время реакции (ус. ед.)	Неверные ответы (%)	Пропущенные ответы (%)	Время реакции (ус. ед.)
Контрольная группа n=11	0	$3 \pm 1,0$	460	$4 \pm 2,7$	$4 \pm 2,1$	730
Юноши с ЮАГ n=12	0	$13 \pm 2,1$	420	$12 \pm 3,1$	$11 \pm 2,3$	740

Вместе с тем, показатели АД как до, так и после простой сенсомоторной работы существенных изменений не претерпевали.

Дальнейшее усложнение задачи, т.е. переход на психоэмоциональную нагрузку, выявило следующую картину: юноши контрольной группы, допускали минимальное число ошибок ( $4 \pm 2,7\%$ ) с минимальным числом пропущенных ответов ( $4 \pm 2,1\%$ ), а у лиц с ЮАГ ошибки увеличивались до  $12 \pm 3,1\%$ , возрастало также и число пропущенных ответов до  $11,0 \pm 2,3\%$ ; тогда как показатель “время реакции” существенных сдвигов не претерпевал. Уровень АД до и после психоэмоциональной нагрузки в контрольной группе существенно не изменялся, а среди юношей с ЮАГ имело место повышение, как систолического, так и диастолического артериального давления на 10-15%, которое на 10-ой минуте после прекращения нагрузки возвращалось к исходному уровню.

После проведения пробы у юношей как основной, так и контрольной групп, утомление или головная боль не отмечалась.

Таким образом, среди обследованного контингента в 8,46% случаях была выявлена ЮАГ, без каких-либо выраженных симптомов.

При решении простой сенсомоторной задачи у лиц с ЮАГ наблюдается снижение концентрации внимания

при выполнении монотонной работы (увеличение пропущенных ответов до  $13 \pm 2,1\%$ ). Психоэмоциональная нагрузочная проба подтвердила факт снижения умственной трудоспособности у лиц ЮАГ в виде увеличения допущенных ошибок до  $12 \pm 3,1\%$  и пропущенных ответов до  $11 \pm 2,3\%$ .

Наши исследования подтверждают целесообразность мониторинга АД среди подростков с целью раннего выявления ЮАГ и своевременного предупреждения развития сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А., Розанов В.Б. Эпидемиология и профилактика повышенного артериального давления у детей и подростков // Росс. педиатр. журнал. - 1998. - N2. - Р. 16-20.
2. Александров А.А., Розанов В.Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология. - 1995. - vol. 35. - N7. - С. 4-8.
3. Берман Ч., Доган В.К. Руководство по педиатрии. - М.: 1987. - 640 с.
4. Берман Ч., Доган В.К. Педиатрия. - том 4. - М.: 1988. - 528 с.
5. Васадзе Г.И., Михель И., Думбадзе Г.Г. Метод системно-аналитических патофизиологических исследований в медицине. - Тб.: Сабч. Сакарт. - 1986. - 287 с.
6. Греф Дж. Педиатрия. - М.: 1997. - 911 с.
7. Петров В.И., Ледаев М.Я. Артериальная гипертензия у детей и подростков. // В кн.: Современные методы диагностики, фармакотерапии и профилактики. - Волгоград: 1999.



8. Falkner B. Management of Hypertensive children and adolescents // In: Hypertension Primer. – AHA: 2000.
9. National high blood pressure education program working group report on hypertension control in children and adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program // Pediatrics. – 1996. - N98. – P. 649-658.
10. Siniako A.R. Blood pressure in children // In: Hypertension Primer. – AHA: 2000.
11. Task Force on blood pressure control in children report of the second task force on blood // Pressure Control in Children. - 1987. - N79. – P. 1-25.

## SUMMARY

### CLINICAL CHARACTERISTICS OF JUVENILE SYSTEMIC HYPERTENSION IN THE POPULATION OF TBILISI

**Chkuaseli N., Tsinamdzgvishvili B., Phagava H., Tsibadze A., Phagava K.**

*Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University*

The goal of the work was to study a prevalence of juvenile systemic hypertension among 15-16 years old adolescents of Tbilisi, its clinical characteristics and several indices of mental capacity.

In the result of an analysis of 378 adolescents' blood pressure records only 6 (1.6%) had high normal values and 32 (8.46%) revealed juvenile systemic hypertension. Four youths from 6 with high normal values refused to participate in a further investigation. For this reason the study was continued only in 32 youths with juvenile systemic hypertension. In the contingent noted 6 (18.75%) had overweight, 9 (28.12%) had hereditary predisposition, 15 (46.9%) revealed excessive use of salt, 3 (9.4%) had moderate consumption of alcohol and 7 (21.9%) noted insufficient physical activity.

Juvenile systemic hypertension in youth was predominantly asymptomatic, only 9 (28.12%) had mild headache in the evening, 12 (37.5%) had light fatigue and 5 (15.6%) weak dizziness. Fourteen youths noted diminished work-status and being behind in learning process.

In the persons with juvenile systemic hypertension diminution of the attention concentration was observed during a fulfilment of a simple sensor and motor task in condition of monotonous work (increment of answers missed up to 13±12%). A psychomotor loading test has proved the fact of mental capacity lowering within the persons with juvenile systemic hypertension that is expressed in the increment of errors made up to 12±3.1% and answers missed up to 11±2.3%.

Our investigations confirm the reasonability of blood pressure monitoring among adolescents for the early detection of the juvenile systemic hypertension and the conduction of an opportune preventive measures for avoiding of cardiovascular diseases in a mature age.

**Key words:** juvenile systemic hypertension, adolescents, preventive measures.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЮВЕНИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПОПУЛЯЦИИ г. ТБИЛИСИ

**Чкуасели Н.Н., Цинамдзгвиришвили Б.В., Пагава Е.К., Цибадзе А.Д., Пагава К.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и подростковой медицины*

Целью исследования явилось изучение у подростков г. Тбилиси в возрасте 15-16 лет (мужской пол) распространение ювенильной артериальной гипертензии; выявить ее клинические особенности и некоторые показатели умственной трудоспособности.

В результате анализа данных измерения артериального давления (АД) у 378 подростков, только у 6-и (1,6%) юношей оказалась высокая норма АД; ювенильная артериальная гипертензия (ЮАГ) выявилась у 32-х (8,46%) юношей. Из 6-и юношей с высокой нормой четверо отказались от дальнейшего исследования. Наблюдения продолжены только с 32-мя юношами (ЮАГ).

ЮАГ среди юношей протекала, в основном, бессимптомно, только у 9-и (28,12%) отмечалась слабо выраженная головная боль по вечерам, у 12-и (37,5%) легкая утомляемость и у 5-и (15,6%) периодическое, слабо выраженное, головокружение. 14 (43,75%) юношей отмечали снижение трудоспособности и отставание в учебном процессе.

При решении простой сенсомоторной задачи у лиц с ЮАГ наблюдается снижение концентрации внимания при выполнении монотонной работы (увеличение пропущенных ответов до 13±2,1%). Психоэмоциональная нагрузочная проба подтвердила факт снижения умственной трудоспособности у лиц ЮАГ в виде увеличения допущенных ошибок до 12±3,1% и пропущенных ответов до 11±2,3%.

Наши исследования подтверждают целесообразность мониторинга АД среди подростков с целью раннего выявления ЮАГ и для своевременного предупреждения развития сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.А. Табидзе*

## БИОХИМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА НА БИОСИНТЕЗ ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Таварткиладзе А.Г., Симония Г.В., Колбая Д.Т., Петриашвили Т.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины N1;  
Институт биохимии и биотехнологии АН Грузии им. С. Дурмишидзе

Гормон мелатонина, эволюционно древнейшее вещество, который обнаружен в 1958 году американским дерматологом Аароном Лернером. Мелатонин присутствует практически во всех живых организмах, в том числе растениях и грибах [1,3,10]. В организмах позвоночных животных основным источником мелатонина является эпифиз или шишковидное тело [1,2,5,9].

В организме рецепторы мелатонина встречаются практически во всех органах. Известны мембранные и внутриклеточные рецепторы [6,9].

Мелатонин обладает широким спектром физиологических функций: он является сильным антиоксидантом (по данным техасского центра здоровья мелатонин по антиоксидантной активности в пять раз сильнее глутатиона и в два раза сильнее токоферола), иммуномодулятором, адаптогеном, он ингибирует активность эндокринной системы на всех уровнях синтеза гормонов, имеет умеренное седативное, анксиолитическое, антидепрессивное и цитостатическое действие, что обуславливает его широкое применение в современной биологии и медицине [1,3,7,8,11].

На сегодняшний день в медицине весьма актуальна проблема артериальной гипертензии, атеросклероза, онкологических заболеваний и синдрома хронической усталости [3,4,7,8,10]. Вместе с этим заслуживают внимания тот факт, что в этиопатогенезе перечисленных и многих других заболеваний весьма значима роль гормона мелатонина и поскольку в современной научной литературе данные о мелатонине весьма мало численны, считаем, что изучаемый нами вопрос заслуживает

внимания и представляет интерес как для экспериментальной, так и клинической медицины.

Целью нашего исследования явилось установление изменений синтеза и секреции мелатонина под влиянием инъекций норадреналина.

**Материал и методы.** Эксперимент проводили на 20 лабораторных беспородных белых крысах-самцах со средней массой тела 170-220 гр. Животные были разделены на две группы: I - опытная и II - контрольная. Животным первой группы ежедневно, два раза в день (в 11 и 17 часов) вводили инъекцию норадреналина (гидротарtrat норадреналина, разбавленный в физиологическом растворе. 0,00005г на каждую инъекцию или 0,15 мг/кг). Параллельно, в сыворотке крови животных обеих групп каждый второй день, в 22 часа методом радиоиммунного (иммуноферментного) анализа, с применением кит-набора Kyte AbL Hamburg определялась концентрация мелатонина.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы SPSS.

**Результаты и их обсуждение.** В течение первых 18-и дней с начала эксперимента в сыворотке крови опытных животных, по сравнению с животными контрольной группы, концентрация мелатонина резко повышалась ( $p < 0,01$ ) (таблица 1). Начиная с двадцатого дня эксперимента, у семи крыс первой группы концентрация мелатонина существенно уменьшилась ( $p < 0,05$ ), а у трех крыс на протяжении эксперимента показатели мелатонина оставались стабильно высокими (таблица 2, рис. 1).

Таблица 1. Средние показатели концентрации мелатонина (пг/мл) в сыворотке крови крыс на двадцатый день после начала эксперимента

Группа животных	Опытная группа n=10	Контрольная группа n=10
концентр. мелатонина (пг/мл)		
Показатели концентрации мелатонина	74,61±7,47	35,79±5,33
p<0,01		

Таблица 2. Концентрация мелатонина (пг/мл) в сыворотке крови крыс в конце эксперимента

Группа животных	Опытная группа n=10	Контрольная группа n=10
концентр. мелатонина (пг/мл)		
Показатели концентрации мелатонина	19,48±6,53	38,74±5,27
p<0,05		

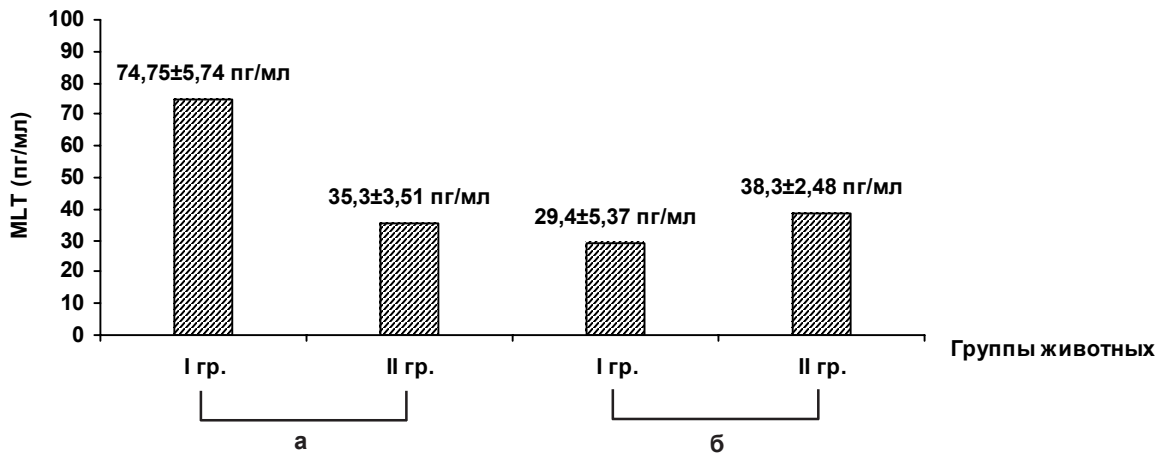


Рис. 1. Показатели концентрации мелатонина в сыворотке крови крыс опытной и контрольной групп на двадцатый день эксперимента (а) и по его окончании (б)

Из полученных результатов следует, что высокая концентрация норадреналина вначале усиливает секрецию мелатонина, что, вероятно, является определенной защитной реакцией организма в условиях гиперактивности симпато-адреналиновой системы, исходя из известных седативных и анксиолитических свойств мелатонина. В свою очередь, при продолжительном воздействии на эпифиз высокими дозами норадреналина происходит истощение его железистого аппарата, что морфологически проявляется в гипертрофическом, а затем атрофическом изменениях пинеалоцитов. Биохимически этот процесс выражается в уменьшении биосинтеза мелатонина. У животных, у которых плазменный уровень мелатонина был высоким и после окончания эксперимента, морфологическим исследованием эпифиза была зафиксирована гипертрофия железистой паренхимы, которая позднее испытывала атрофические изменения на фоне продолжения катехоламиновой агрессии. У этих животных были обнаружены более сильные способности к адаптации по отношению к хроническому раздражителю (инъекции норадреналина), что обусловило сохранение железистой активности в течение длительного времени.

Анализ результатов проведенного эксперимента позволяет заключить, что: 1) при однократной и/или непродолжительной (в течение нескольких дней) активации симпато-адреналиновой системы в организме усиливается биосинтез мелатонина;

2) в условиях перманентной гиперфункции симпато-адреналиновой системы железистая паренхима эпифиза испытывает атрофические изменения, проявляясь в уменьшении биосинтеза мелатонина и понижении его уровня в сыворотке крови;

3) на фоне хронической катехоламиновой активации при развившихся патологиях необходим мониторинг мелатонина в сыворотке крови и, в случае необходимости, его фармакологическая коррекция.

## ЛИТЕРАТУРА

1. დ. კოლბაია ბიოლოგიური საათის ბიოქიმიური ასპექტები. – თბ.: 1998. – 100 გვ.
2. Мелатонин в норме и патологии. Под ред. акад. РАМН Комарова Ф.И. - М.: 2003. – 160 с.
3. Пьерпаолин В., Регельсон У. Чудо мелатонина. Пер. с англ. - М.: 1997. – 110 с.
4. Робу А.И. Стресс и гипоталамические гормоны. – Кишинев: Штинца. – 1999. – 220 с.
5. Чазов. Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе нейроэндокринной регуляции. - М.: 1997. – 284 с.
6. Delagrande P.D. Melatonin et recepteurs melatoninergiques. – 2000. – 250 p.
7. Georges J.M. Maestroni. Melatonin et systeme immunitaire. – 2002. – 130 p.
8. Ed. Schiffman A. Melatonin: a miracle sleeping aid? - Muscle & Fitness. – 1995. - 218 p.
9. Tepperman J., Tepperman H. Metabolic and endocrine physiology. - Chicago. – London: 1999. – 658 p.
10. Reiter R.J. (ed). The Pineal Gland. - New York: Revan Press. - 1984.
11. Schmidt R.F., Thews G. Human Physiology. – Berlin. - New York: 1996. – Т. 1-3. – 880 p.

## SUMMARY

### BIOCHEMICAL AND CLINICAL ASPECTS OF MELATONIN BIOSYNTHESIS INDUCED BY NORADRENALIN IN EXPERIMENT

Tavartqiladze A., Simonia G., Kolbaia D., Petriashvili T.

Tbilisi State Medical University; S. Durmishidze Institute of Biochemistry and Biotechnology of Georgian Academy of Sciences

Melatonin has been considered as a hormone with potent immunomodulating, anxiolytic and antioxidative properties. Melatonin is also known to be inhibitor of sympatoadrenal activity.

The study was aimed to elucidate changes in melatonin synthesis induced by noradrenalin IM injection. Melatonin plasma lev-

els were detected by radioimmunoassay. All studies were performed conducted on white non-linear rats. By the 20<sup>th</sup> day after noradrenalin administration plasma level of melatonin was significantly decreased.

In conclusion, short-term activation of sympathoadrenal system (i.e. stress-induced activation) is accompanied by elevated plasma levels of melatonin, however long-term hyperactivity of the sympathoadrenal system atrophy of epiphiseal parenchyma develops followed by decreased melatonin synthesis. It has been considered that melatonin might contribute to chronic stress-induced process associated with involution of thymus and lymphatic nodes, hypertrophy of adrenal cortex. Data obtained might be taken into consideration during the treatment of stress-induced conditions.

**Key words:** melatonin, sympathoadrenal activity, stress-induced activation.

## РЕЗЮМЕ

### БИОХИМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА НА БИОСИНТЕЗ ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Таварткиладзе А.Г., Симония Г. В., Колбая Д.Т., Петриашвили Т.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины N1; Институт биохимии и биотехнологии АН Грузии им. С. Дурмишидзе*

Целью исследования явилось изучение изменений синтеза и секреции мелатонина в организме на фоне инъекций но-

радреналина. Определение мелатонина в сыворотке крови производилось методом радиоиммунного (иммуноферментного) анализа. В результате эксперимента установлено, что под воздействием норадrenalина первоначально (1-18 дней с начала эксперимента) концентрация мелатонина в сыворотке крови подопытных животных (белые беспородные крысы, массой 170-220 гр.) существенно увеличивается ( $p < 0,01$ ); позднее (после 20-ого эксперимента) образование мелатонина постепенно уменьшится ( $p < 0,05$ ). Исходя из этого следует заключить, что в условиях повышенной гиперактивности симпато-адреналиновой системы (стрессовые ситуации, действующие на организм в течение небольшого времени) биосинтез мелатонина и его содержание в сыворотке крови первоначально увеличивается, а при перманентной гиперфункции симпато-адреналиновой системы (воздействие на организм стрессовой реакции в течение длительного времени) железистая паренхима эпифиза испытывает истощение, что биохимически проявляется в подавлении биосинтеза мелатонина и понижении его концентрации в сыворотке крови. На основе проведенного исследования следует предположить, что понижение биосинтеза мелатонина вследствие стресса в биохимическом механизме, развившихся изменений организма (инволюция тимуса и лимфатических узлов, гипертрофия хромоаффинных тканей надпочечных желез и т.д.), является одним из патогенетических звеньев (известно ингибирующее воздействие активности мелатонина на симпато-адреналиновую систему и его сильный иммуномодуляторный эффект), что необходимо учитывать при лечении заболеваний, проявляющихся на фоне стресса.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н. Нарсия*

*Научная публикация*

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ НАТРИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ В НОРМАЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Надарейшвили Г.Г.

*Статья представлена доктором биологических наук А.Г. Корели*

*Научно-исследовательский центр радиационной биологии и экологии АН Грузии*

Проблема лечения злокачественных заболеваний – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Развитие и совершенствование методов лечения онкологических больных – важнейшая задача онкологии. Однако, успешное осуществление лечебных мероприятий в этом плане невозможно без глубокого пони-

мания физиологического состояния самой опухолевой клетки. При оценке лечебного эффекта очень важно найти такие чувствительные тесты, которые позволят точно определить степень эффекта воздействия лечебного агента (ионизирующей радиации, химиопрепарата или их сочетаний).

Одним из таких чувствительных тестов, отражающих физиологическое состояние клетки как в нормальном состоянии, так и в результате воздействия различных агентов, является величина трансмембранного переноса ионов натрия, калия, кальция, а также ферментов, регулирующих этот процесс.

Неслучайно, что эта проблема интересовала многих исследователей и ранее и в настоящее время, особенно влияние малых доз радиации, т.к. по некоторым данным, они не только не подавляют опухолевые клетки, но и являются их стимуляторами, что в ряде случаев является особо значимым [1,3,5,10].

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось установить характер изменений трансмембранного переноса  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и ферментов Na-K-АТФ-азы и Са-АТФ-азы в опухолевых клетках карциномы Эрлиха и определить изменения, происходящие в результате тотального облучения мышей в дозах 0,05; 0,1 и 0,5 Gr.

**Материал и методы.** Регистрация изменений концентраций ионов проводилась с помощью ион-селективных электродов, которые обеспечивают непрерывную регистрацию изменений концентраций ионов в омываю-

щем клетки растворе Рингера. Эксперименты проводились следующим образом: взвесы с клетками помещались в специальную термостатическую камеру с раствором Рингера. Обмен ионами между клетками и раствором Рингера определялся по изменению их концентрации в исследуемом растворе на жидкостном сцинтилляционном спектрометре S2-4280.

Известно, что по мере роста дозы облучения степень деструкции организма увеличивается. Однако, в последнее время выявлены т.н. малые дозы, которые оказывают стимулирующий эффект. Воздействие малых доз ионизирующего излучения на биологические объекты по-прежнему привлекает все большее внимание широкой научной общественности.

Облучение проводилось на аппарате РУМ-17, при напряжении 200 кв, силе тока 15 кА, дозе облучения 0,05 и 0,1 Gr. Для сравнения использовалась доза 0,5 Gr.

Данные исследования обрабатывались с использованием *t* критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Изменение трансмембранного переноса ионов в клетке в результате облучения ее в дозах 0,5; 0,10; 0,05 Gr

Время опыта	В интакт. состоянии	Облучение 0,5 Gr	Облучение 0,1 Gr	Облучение 0,5 Gr
0	10,5±0,41	10,5±0,51	10,5±0,44	10,5±0,18
3	10,9±0,33	10,9±0,42	10,9±0,45	10,5±0,22
20	11,2±0,36	11,2±0,39	11,2±0,44	10,6±0,31
30	11,3±0,4	11,4±0,38	11,5±0,30	10,8±0,28
45	11,3±0,38	11,9±0,58	11,9±0,34	10,8±0,26
60	11,3±0,44	12,3±0,59	12,1±0,34	10,7±0,18

$p < 0,05$

Таблица 2. Активность Na-K-АТФ-азы в исследуемых клетках (тМ, Р мг белка за час) после воздействия различных факторов в течение опыта (0-60 мин.)

Время опыта	В начале опыта	Спустя 30 мин.	Спустя 60 мин.
интакт. состояние	2,5±0,3	2,8±0,2	2,9±0,2
после облучения			
0,05 Gr	2,5±0,2	2,8±0,2	3,6±0,1
0,1 Gr	2,5±0,2	3,1±0,1	3,9±0,2
0,5 Gr	2,3±0,4	2,5±0,3	2,0±0,8

$p < 0,05$

Из таблиц 1 и 2 следует, что ионизирующая радиация в дозах 0,05 и 0,1 Gr оказывает небольшой стимулирующий эффект на транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  и активность Na-K-АТФ-азы в клетке. Подобные явления наблюдаются и в отношении показателей трансмембранного переноса  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , а также Са-АТФ-азы.

После облучения в дозе 0,5 Gr и свыше ионный транспорт практически снижается (а в больших дозах и подавляется) в связи с уменьшением работы натрий-ка-

лиевого насоса. Транспорт натрия обнаруживается незначительно. Вследствие этих же причин транспорт калия также незначителен, однако, наблюдается и незначительный выход калия из клетки.

При этом снижается общий энергетический уровень в клетке, имеет место нарушение энергообеспеченности процессов, обусловленное изменением липидов мембран и угнетением процессов окислительного фосфорилирования. Это приводит к снижению уровня



АТФ, необходимого для активного транспорта ионов. Нарушение функционирования систем транспорта ионов вызывает уменьшение уровня клеточного калия, возрастание натрия и кальция в цитоплазме. Однако повышение кальция в клетке обусловлено еще и выходом его из митохондрий. Повышение уровня кальция в цитозоле может вызвать модификацию клеточного скелета, что вызывает изменение формы и объема клеток, особенно злокачественных, поскольку они претерпевают особые изменения в процессе озлокачествления. Указанные процессы оказывают влияние и на синтез ДНК в клетке, играющий большую роль в размножении клеток.

Интересно, что применение малых доз ионизирующей радиации имеет практически противоположный эффект: отмечается усиление энергетических процессов в клетке, т.е. энергообеспечивающих процессов, способствующих синтезу АТФ и быстрому ее распаду, в результате чего выделяется значительное количество энергии, способствующее поддержанию и усилению метаболических процессов.

Таким образом, малые дозы радиации при воздействии на организм обладают, по-видимому, совершенно иным механизмом, чем сравнительно большие дозы.

На основании обширного фактического материала, приведенного и проанализированного в работе, на наш взгляд, можно прийти к весьма значимым выводам.

Стимулирующее действие излучения является не случайным явлением, а общей закономерностью, когда исследуется влияние радиации на биологические процессы, регулируемые в норме. Доказательство наличия стимулирующего действия излучения на биологические объекты требует коренного пересмотра правомочности экстраполяции на область малых доз закономерностей “доза-эффект”, полученных при облучении в сравнительно больших дозах.

Проблема стимулирующего действия малых доз радиации привлекает наше внимание и с позиций возможного использования этого явления в хозяйственно-практической деятельности человека. К примеру, это может быть использовано в предпосевном  $\gamma$ -облучении семян кукурузы, ржи, сахарной свеклы и т.д., а также овощных культур. Не исключено, что эффект от малых доз радиации в определенной модификации может быть использован и в онкологической клинике.

Все эти проблемы ждут своего дальнейшего разрешения, поэтому с нашей точки зрения, проблема влияния малых доз радиации на клетку по-прежнему остается перспективной.

Рассматриваемый материал позволяет сделать вывод, что ионизирующая радиация способна вносить изменения в величину трансмембранного переноса ионов даже в очень малых дозах, что указывает на высокую радиочувствительность биомембран.

Однако реакция биомембран на большие и малые дозы различна. Способность биомембран по-разному реагировать на облучение в малых и больших дозах, их большая радиочувствительность, заставляют уже на сегодняшнем этапе наших знаний допускать их непосредственное участие в формировании стимулирующих эффектов при облучении организма в малых дозах.

Исходя из изложенного, становится понятной и высокая чувствительность мембран к радиации, даже в малых дозах, и не только по критерию трансмембранного переноса ионов, но и других ее функций. Так, было установлено, что в момент облучения мембран возможно значительное изменение электромагнитного поля. Это, по-видимому, имеет значение при рассмотрении механизмов действия небольших, стимулирующих доз радиации на живую клетку.

Эффект от малых доз радиации в настоящее время связывают с представлениями о молекулярных механизмах активного и пассивного транспорта веществ через мембрану. Предполагается, что роль пептидов в качестве переносчиков базируется на модельных экспериментах с искусственными липидными мембранами. Была исследована роль липидов биомембран в переносе ионов. При облучении клетки в малых стимулирующих дозах можно ожидать повышение этой фракции и увеличение активности митохондрий. При больших же дозах, угнетающих жизнедеятельность, она принимает активное участие в переносе калия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Календо Г.С., Меркулов А.С., Кузин А.М. Ранние реакции клетки на ионизирующее излучение и их роль в защите и сенсibilизации // Радиобиология. – 1991. - т. 11. - №6. - С. 871.
2. Кузин А.М. Стимулирующее действие ионизирующего излучения на биологические процессы – М.: Атомиздат. - 1977.
3. Мцхетадзе А.В., Шургая Н.Г. Трансмембранный перенос ионов кальция в опухолевых клетках в растворе под воздействием рентгеновских лучей // Сообщения АН ГССР. – 1987. – т. 125. - N1. – P. 117-120.
4. Elly A.A. Simpoint mechanism SS-basis colgte transport in cells. // In: Membranes and transport. – 1992. - vol. 2. – P. 47-52.
5. Mestesky J., Jilek M., Mareckova M. // Folia microbial. – 1996. – vol. 11. - P. 179.
6. Prishchep The effect of low doses of gamma irradiation on the homeostasis of intracellular calcium in lymphocyte cells of rats // Radial. Prot. Dosimetry. – 2002. – N 99(1-4). – P. 174-174.
7. Oberbaum M., Cambar S. Dose-Dependent Reverse Effect of low doses. Ultra High Dilutions. Physiology and Physies. Boston Dorol. – London: 1994.

8. Yess P. Mechanism of ion permeation through calcium channels // Nature. – 1984. - vol. 309. - P. 453-456.
9. Мцхведадзе А.В., Тушишвили Д.И. Изменение трансмембранного переноса ионов натрия в опухолевых клетках в результате воздействия на них лучей рентгена // Известия АН ГССР. - серия "Биология". – 1982. - т. 8. - №5. – С. 394-347.
10. Надарейшвили К.Ш., Ормоцадзе Г., Микаберидзе Ш. Исследование комбинированного действия ионизированной радиации и стресса // Радиационные исследования. - 1998. - т. 8.

#### SUMMARY

#### INFLUENCE OF SOME LOW DOSES OF IONIZING RADIATION ON THE TRANSMEMBRANE TRANSPORT OF SODIUM, POTASSIUM AND CALCIUM IONS IN NORMAL AND TUMOR CELLS IN EXPERIMENT

**Nadareishvili G.**

*Research Center of Radiation Biology and Ecology, Georgian Academy of Sciences*

Problem of treatment of various malignant tumors is one of the most acute ones in contemporary medicine. In evaluation of treatment efficiency it is important to implement the sensitive tests, which allow precise determination of treatment agent, specifically that of ionizing irradiation. One of such sensitive indices is the rate of transmembrane transport of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Ca}^{2+}$ , as well as enzymes controlling this transport. In the present work characteristics of transport of these ions and enzymes were assessed during low dose (0,05 and 0,1 Gy) irradiation, which attracts increased attention nowadays. Recording of the ions' concentration was performed with the ion-selective electrodes. The cells of Erlich carcinoma were studied. It was found that irradiation with doses of 0,05 and 0,1 Gy, unlike dose of 0,5 Gy, exerted a stimulating effect on the ion transport. The same is true in regard of enzymes, which control transport of ions, espe-

cially those involved in  $\text{Ca}^{2+}$  transport. The mechanism of this effect is unclear as yet.

**Key words:** transmembrane transport, ions, tumor cells, radiation.

#### РЕЗЮМЕ

#### ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ПЕРЕНОС ИОНОВ НАТРИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ В НОРМАЛЬНОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Надарейшвили Г.Г.**

*Научно-исследовательский центр радиационной биологии и экологии АН Грузии*

Проблема лечения злокачественных новообразований – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. При оценке лечебного эффекта очень важно найти такие чувствительные тесты, которые позволят точно определить степень эффекта воздействия лечебного агента (в частности, ионизирующей радиации). Одним из таких чувствительных тестов является величина трансмембранного переноса  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , а также ферментов, регулирующих этот процесс. Была поставлена цель: выяснить характер изменений трансмембранного переноса этих ионов и ферментов их регулирующих, на фоне облучения в малых дозах (0,05 и 0,1 Gr), к которым в последнее время проявляется большой интерес. Регистрация изменений концентраций ионов проводилась с помощью ион-селективных электродов. Использовались опухолевые клетки карциномы Эрлиха. В результате оказалось, что облучение в дозах 0,05 и 0,1 Gr, в отличие от дозы 0,5 Gr, оказывали стимулирующий эффект на ионный транспорт, что касалось и ферментов, их регулирующих, особенно  $\text{Ca}^{2+}$ . Механизм эффекта до конца неясен. Исследования продолжаются.

*Научная публикация*

#### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ДОЗ АМИТРИПТИЛИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Мелкадзе О.О., Зурабашвили З.А.**

*НИИ психиатрии им. М. Асатиани, г. Тбилиси*

Анксиолитики представляют собой психотропные средства, подавляющие страх и эмоциональное напряжение [6]. Согласно современной классификации, по механизму действия анксиолитики принято делить на следующие три группы: агонисты бензодиазепиновых рецепторов, агонисты серотониновых рецепторов и ве-

щества широкого спектра действия [7]. В настоящее время наиболее часто применяются агонисты бензодиазепиновых рецепторов [1]. В соответствии с заместителями в диазепиновом кольце, бензодиазепины также подразделяют на - 2-кето-бензодиазепины, 3-гидроксидиазепины и соединения с диазепиновым кольцом

через атом азота. Механизмы действия анксиолитиков по сей день не раскрыты [8]. Считается, что их действие проявляется за счет уменьшения возбудимости подкорковых образований мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), ответственных за осуществление эмоциональных реакций [2].

В настоящее время в экспериментальной и практической медицине наиболее широко используется амитриптилин.

Несмотря на многочисленные исследования анксиолитиков и антидепрессантов, механизмы их действия на моноаминергические системы мозга окончательно не выяснены.

Целью исследования явилось, в условиях острого эксперимента определить функциональное состояние дофаминергической системы мозга на следующих этапах фармакокинетики амитриптилина: максимум концентрации в сыворотке крови ( $C_{max}$ ), время наступления максимальной концентрации ( $T_{max}$ ), время полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ), суммарное время нахождения в организме ( $MT_{VSA}$ ) и величина суточного распределения.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 32-х половозрелых собаках приблизительно одинакового веса ( $12,5 \pm 2,5$  кг). Животные разделены на две группы, по 16 собак в каждой.

Животным I группы внутримышечно вводили 1,0% 2,0 амитриптилина, три раза в сутки (средние дозы). Суточное распределение 0,5 мг/кг.

Животным II группы внутримышечно вводили 1,0% 4,0 амитриптилина, три раза в сутки (высокие дозы). Суточное распределение 2,0 мг/кг.

Исследования проведены спустя 1, 2, 4, 6 и 8 часов после инъекции препарата.

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Millipor, Waters, PPU-26) определены в крови уровень амитриптилина, дофамина и окончательного продукта его распада - гомованилиновой кислоты [5].

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные нами исследования показали, что в разные периоды фармакокинетики средних и больших доз амитриптилина ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ) активность дофаминергических морфо-функциональных образований мозга соответственно меняется. Известно, что окончательным метаболитом дофамина является гомованилиновая кислота [9]. Через 1 час после введения средних доз амитриптилина, его уровень составил  $46,5 \pm 0,5$  нг/мл и только через 4 часа концентрация препарата достигла максимального уровня  $140,0 \pm 2,4$  нг/мл. Можно предположить, что на уровне  $C_{max}$  амитриптилина процесс связывания дофамина с  $D_1$  и  $D_2$  субтипами рецепторов протекает более активно. На этом этапе уровень дофамина достигает  $70,6 \pm 0,5$  нг/мл, а гомованилиновой кислоты -  $156,6 \pm 3,4$  нг/мл. В группе животных получавших высокую дозу амитриптилина уровень гомованилиновой кислоты был незначительно выше  $189,6 \pm 8,4$  нг/мл, в то время как уровень свободного дофамина резко увеличился до  $184,5 \pm 10,1$  нг/мл (таблица).

Таблица. Динамика дофамина и гомованилиновой кислоты на разных фазах фармакокинетики амитриптилина (нг/мл)

Субстрат анализа	Время анализа (часы)				
	1	2	4	6	8
амитриптилин (суточн. распр. 0,5мг/кг)	46,5±0,5	74,5±2,4	140,0±2,4	68,4±2,5	44,7±0,9
дофамин общий (нг/мл)	24,2±2,4	46,6±4,7	70,6±0,5	54,2±3,6	44,7±0,9
свободный (нг/мл)	10,8±2,4	19,6±2,1	28,4±1,7	20,8±2,4	10,1±2,4
связанный (нг/мл)	12,7±1,2	24,5±3,6	40,8±2,5	32,2±3,1	19,2±2,6
гомованилиновая кислота (нг/мл)	45,6±4,6	74,8±2,9	156,6±3,4	170,2±4,6	168,9±4,5
амитриптилин (суточная доза 2,0 мг/кг)	74,5±4,6	104,0±9,8	230,1±18,2	164,5±7,8	22,4±7,2
дофамин общий (нг/мл)	31,4±6,8	76,5±2,4	184,5±10,1	80,0±2,1	64,4±4,2
свободный (нг/мл)	12,4±2,1	20,0±1,4	40,4	30,4±4,6	24,4±4,6
связанный (нг/мл)	17,6±3,8	52,8±8,2	64,4	49,2±2,4	40,3±2,8
гомованилиновая кислота (нг/мл)	50,2±4,9	69,7±6,1	189,6±8,4	180,0±12,5	170,0±8,9

Во время полувыведения амитриптилина ( $T_{1/2}$ ) его концентрация в цельной крови соответствовала  $68,4 \pm 2,5$  нг/мл. Согласно нашим данным, также изменилось функциональное состояние дофаминергической системы мозга. Через 8 часов после введения средних доз амитриптилина, уровень дофамина в крови снизился до  $44,7 \pm 0,9$  нг/мл, в то время как содержание гомованилиновой кислоты почти не изменилось и продолжа-

ло держаться на высоком уровне  $168,9 \pm 4,5$  нг/мл. На уровне высоких доз амитриптилина, в тот же период времени уровень дофамина в крови оказался намного выше и составил  $64,4 \pm 4,2$  нг/мл, в то время как уровень гомованилиновой кислоты почти не изменился и продолжал оставаться в пределах  $170,0 \pm 8,9$  нг/мл, что совпадает с данными исследований других авторов [4,10] (таблица).

По нашим данным, внутримышечное введение амитриптилина значительно меняет функциональное состояние дофаминергической системы мозга. Метаболизм дофамина на фоне средних и больших доз амитриптилина во многом схож. Известно, что с мочей и калом выделяется приблизительно одинаковое количество окончательных продуктов метаболизма. Уровень дофамина и его окончательного метаболита - гомованилиновой кислоты в сыворотке крови являются четкими показателями функционирования дофаминергических образований мозга. Проведенные нами исследования дают возможность более детально разобраться в вопросах фармакокинетики анксиолитиков.

Таким образом, средние дозы амитриптилина, непосредственно влияют на дофаминергические нейроны, повышают концентрацию общего дофамина и снижают уровень связанной формы. Содержание гомованилиновой кислоты в сыворотке крови коррелирует с уровнем амитриптилина в плазме крови. По мере увеличения уровня амитриптилина, содержание гомованилиновой кислоты соответственно понижается.

Дифференцированная оценка функционального состояния дофаминергической (серотонинергической) системы мозга на разных этапах (максимум концентрации  $\alpha$ -фазы и  $\beta$ -фазы элиминации) фармакологической нагрузки амитриптилином выявила связь максимального эффекта препарата с периодом элиминации.

Таким образом, как в индивидуальной форме, так и в комбинации с другими анксиолитиками [3] становится возможным определить оптимальный терапевтический уровень амитриптилина в крови и уточнить режим и дозу его суточного приема.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков Б. Клиническое исследование предсказуемости - Медицина. - 1993. - С. 186.
2. Зайцев С.Г. Квантификация в фармако-психиатрических исследованиях. - М.: Медгиз. - 1999. - С. 204.
3. Максимова Я.Б., Гайденко А.И. Прописывание, несовместимость и побочные действия лекарственных средств. - Киев: 1999. - С. 240.
4. Delisi L., Sakuma M. Schizophrenia as a chronic active brain process // *Psychiatry Res. Neuroimaging*. - 1997. - N77. - P. 124-140.
5. Fisher L. An Introduction in gel chromatography. - New-York: Elsirer. - 2003. - P. 146.
6. Forrest Y.S., Carr C.X. Benzodiazepines and structurally Related Drugs // Baven Press. - 1999. - vol. 17. - P. 436-448.
7. Goldberg S.L., Collins P.H. Pharmacokinetics of psychoactive drugs. - Spectrum Edite by Merlis. - New-York: 2002. - P. 420.
8. Gottschaldt M., Grass M. Aktuelle Probleme der Neuropsychiatrie. - Berlin-Heideborg: 2004. - P. 203.
9. Griess Y., Snyder H. Behavioral and biochemical properties of

the dopamine receptor // *Psychocomate Medicine*. - 1999. - N26. - P. 130-148.

10. Kenakin T.P. Pharmacologic analysis of drug receptor. - New-York: Raven Ress. - 1999. - P. 108.

## SUMMARY

### FUNCTIONAL STATE OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM OF THE BRAIN ON A BACKGROUND OF DIFFERENT DOSES OF AMITRIPTILINE

Melkadze O., Zurabashvili Z.

*M. Asatiani Institute of Psychiatry. Tbilisi, Georgia*

The aim of the work is study of adsorbition dynamics of amitriptiline on the surface of erythrocytes and to compare the obtained data with the character of pharmacokinetics and pharmacodynamics of amitriptiline in plasma.

With the method of PLC the adsorb gas was been analyzed. The drug was administered to adult drugs and the blood sampled were collected following 10, 20, 60 min. and 4,0; 6,0 and 8,0 hours after the injection. In the supernatants from the erythrocytes and in the blood plasma the dopaminergic systems has been analyzed. Our data proved the ability of amitriptiline to adsorb on the surface of erythrocytes. Its concentration in the supernatant washed from the surface of erythrocytes and in the blood were not the same. It may be connected with the character and quantity of functional groups located on the surface of erythrocytes.

**Key words:** dopaminergic system, amitriptiline, brain.

## РЕЗЮМЕ

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ДОЗ АМИТРИПТИЛИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мелкадзе О.О., Зурабашвили З.А.

*НИИ психиатрии им. М. Асатиани, г. Тбилиси*

Анализ функционального состояния дофаминергических систем мозга проведен методом фармакологической нагрузки различными дозами амитриптилина. Согласно поставленной цели, в условиях острого эксперимента (половозрелые беспородные собаки весом  $12,5 \pm 0,5$  кг), внутримышечно вводили различные дозы амитриптилина. Кровь исследовалась в следующей последовательности: спустя 2, 4, 6, 8 и 10 часов после инъекции препарата. Указанная экспозиция позволяет определить основные параметры фармакокинетики амитриптилина.

Проведенное исследование дает возможность оптимизировать лечебную тактику врача и избежать побочные явления в процессе длительного назначения препарата.

*Рецензент: действ. член АН Грузии,  
проф. Т.Н. Андроникашвили*



## РАЗРАБОТКА ТЕСТА “РАСТВОРИМОСТИ” ТАБЛЕТОК ГЕНТИНА

Цагареишвили Н. Т., Бақуридзе А. Д., Курдиани Н. Г., Джикия Т. Д., Муртазашвили Т.Ж.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии

Эффективность лекарственного препарата зависит от того, какая доля введенного лекарственного вещества попадает в системный кровоток [2,8]. Этот показатель характеризует биологическую доступность (БД) лекарственного вещества. При внутрисосудистом введении вещества БД равна 100%, а при пероральном – значительно ниже.

Термину “биодоступность” противопоставляется термин “фармацевтическая доступность”. Последний включает данные о степени и скорости растворения (высвобождения) активного ингредиента из лекарственной формы, полученные в опытах *in vitro*.

При создании новых лекарственных препаратов основной задачей для оптимизации свойств лекарственных форм является контролируемый уровень высвобождения действующих веществ [1,3]. Эту задачу можно решить с помощью разработки теста “растворимости” для данного препарата [6]. Тест “растворимости” находит все большее применение. Этот тест воспроизводит “*in vitro*” процесс высвобождения активного вещества из лекарственной формы в желудочно-кишечный тракт. Тест “растворимости” в настоящее время введен в ГФ XI, USP XIII, ВР и ЕР.

Целью данного исследования явилась разработка теста “растворимости” таблеток гентина.

**Материал и методы.** Объектом исследования являются таблетки фитопрепарата гентина (0,2 г), покрытые оболочкой, которые разработаны на кафедре фармацевтической технологии Тбилисского государственного медицинского университета, допущенные к медицинскому применению фармкомитетом Грузии от 18.03.94 за N 20-03/261.

Таблетки гентина влияют на секреторную функцию желудка: повышают свободную кислотность желудочного сока и стимулируют ферментообразующую функцию желудка, оказывая выраженное гастропротекторное действие.

При разработке теста “растворимости” для таблеток гентина необходимо было определить условия проведения теста – выбрать среду растворения, ее объем и скорость вращения корзинки.

Эксперименты проводили с использованием прибора “Вращающаяся корзинка” с переменными факторами: рН среды, объем среды растворения и скорость вращения.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наших исследований представлены на схеме, в диаграмме и таблице. Нами разработаны оптимальные условия растворения таблеток гентина [4] (схема).



Схема. Условия растворения таблеток гентина

Учитывая рекомендации фармакопеи USP XIII и ЕР, приоритетным прибором для проведения теста растворения является прибор “Paddle” [7,9,10]. В связи с этим изучали растворимость таблеток гентина на приборе “Paddle” при вышеуказанных условиях.

Таблетки гентина (0,2 г) помещают во “Вращающуюся

корзинку” и сосуд прибора “Paddle”. Время проведения эксперимента 150 минут; рН среды – 6,8; частота вращения корзинки и лопастей прибора “Paddle” - 150 оборотов в минуту; объем среды растворителя составил 750 мл. Пробы брали каждые 15 минут. Содержимое суммы  $\gamma$ -пироновых соединений измеряли хроматоспектрофотометрическим методом.



Количество суммы  $\gamma$ -пироновых соединений в процентах, перешедших из таблеток гентина в буферные растворы, рассчитывали по формуле:

$$P = \frac{V \times D_1 \times m_0}{D_0 \times m_1}$$

где,  $D_1$  - оптическая плотность исследуемого раствора;  $D_0$  - оптическая плотность раствора стандартного образца;  $m_1$  - навеска одной таблетки в граммах;  $m_0$  - навеска стандартного образца в граммах;  $V$  - объем пробы.

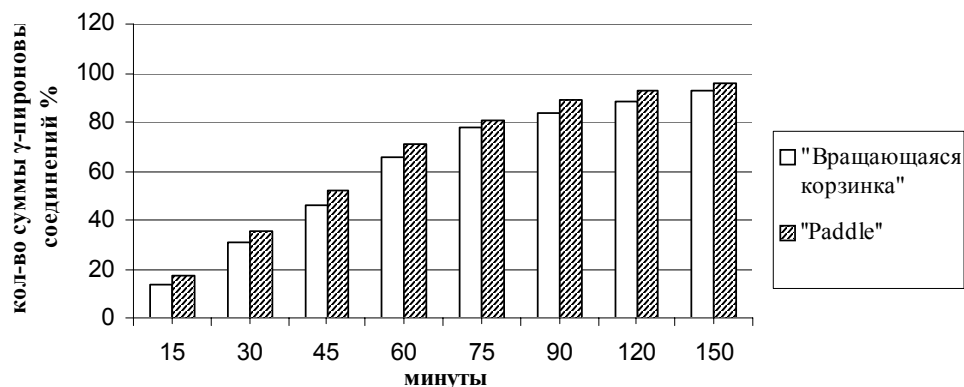


Диаграмма. Результаты теста "растворимости" таблеток гентина на приборах "Вращающаяся корзинка" и "Paddle"

Диаграмма отчетливо показывает, что более полное и интенсивное высвобождение действующих веществ из таблеток гентина достигается на приборе "Paddle".

Для определения воспроизводимости результатов на приборах "Вращающаяся корзинка" и "Paddle" [5], мы сравнили показатели отклонений от средних значений полученных данных (таблица).

Таблица. Данные сравнения воспроизводимости результатов на приборах "Вращающаяся корзинка" и "Paddle"

Прибор	Количество суммы $\gamma$ -пироновых соединений (%)	Метрологические характеристики						
		$\bar{x}$	S	S $\bar{x}$	p	t(P,f)	$\Delta x$	E
"Вращающаяся корзинка"	91,29	90,31	2,55	1,04	95	2,57	2,68	2,97
	88,95							
	92,85							
	90,50							
	89,70							
	88,55							
"Paddle"	94,05	96,06	1,89	0,77	95	2,57	1,97	2,05
	96,76							
	98,63							
	94,22							
	97,56							
	95,14							

Исходя из данных исследования, при серийном производстве лекарственного препарата гентина для рутинного контроля, мы рекомендуем использование прибора "Paddle".

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Количественная оценка результатов испытания "растворения" // Фармация. - 2003. - N1. - С. 7-10.
2. Георгиевский Г.В., Гризодуб А.И., Пиотровская А.Г. О применении тестов "распадаемость" и "растворение" для

контроля качества твердых дозированных лекарственных форм // Фармаком. - 1994. - N5/6. - С. 28-41.

3. Прокопенко А.П., Ветров П.П., Прокопенко С.А., Жуков Г.А. Современное состояние и пути повышения технологического уровня фитохимических производств. Сообщение 1. Общие введения о фитохимических препаратах и лекарственном растительном сырье // Фармаком. - 1993. - N3. - С. 3-9.

4. Цагареишвили Н.Т., Болквадзе А.И. Биофармацевтическое исследование таблеток гентина // Аллергия и Иммунология. - М.: 2004. - Том 5. - N3. - С. 446-447.

5. Costa P., Lobo J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profile // European Journal of Pharmaceutics and Biophar-

- maceutics. - 2001. - N13. - P. 123-133.  
6. Huly Lin Ju. On the assesment of similarity of drug dissolution profile. - Simulation study // Drug information Journal. - 1997. - vol. 31. - P. 1237-1289  
7. Shargel L., Andrew B.C. Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. - 1999. - P. 140-142.  
8. Dissolution test for solid oral dosage forms. - World Health Organisation. - WHO. Pharm. - N94. - P. 750.  
9. Pharmacopee Europeenne 4<sup>eme</sup> edition. - 2002. - P. 212-213.  
10. USP XIII. - Dissolution test. - 1995. - P. 1791-1792.

## SUMMARY

### DISSOLUTION STUDY OF THE GENTIN TABLETS

**Tsagareishvili N., Bakuridze A., Kurdiani N., Jikia T.**

*Departments of Pharmacy and Drug Technology, Tbilisi State Medical University*

To establish individual dissolution test for the tablets gentin, which have a marked influence on the secretory function of the stomach (increase the free acidity of the gastric juice and stimulate enzymoproduction function of the stomach), and gastroprotective functioning, the conditions for the test realization were studied and specified, using apparatus "Rotating Basket" (Dissolution test, apparatus 1, p.1791, USP XXIII, 1995). For the quantification of the active ingredients in buffer solutions chromatofotometric method was used. The same conditions were used for the accomplishment of the dissolution test using apparatus "Rotating Paddle" (Dissolution test, apparatus 2, p.1791, USP XXIII, 1995). Metrologic characteristics were compared for the evaluation of the reproducibility of the results. Obtained data showed better reproducibility of the results for the apparatus "Rotating Paddle" compare to the apparatus "Rotating Basket".

Estimated conditions are useful for the routine control of the tablets "Gentin" in the case of manufacturing.

**Key words:** rotating basket, rotating paddle, dissolution.

## РЕЗЮМЕ

### РАЗРАБОТКА ТЕСТА "РАСТВОРИМОСТИ" ТАБЛЕТОК ГЕНТИНА

**Цагарейшвили Н.Т., Бакуридзе А.Д., Курдиани Н.Г., Джикия Т.Д., Муртазашвили Т.Ж.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармацевтической технологии*

Для разработки индивидуального теста "растворимости" для таблеток гентина, обладающего выраженным влиянием на секреторную функцию желудка (повышает свободную кислотность желудочного сока и стимулирует ферментобразующую функцию желудка), оказывающего также выраженное гастропротекторное действие, были изучены условия проведения теста на аппарате "Вращающаяся корзинка" (Dissolution test, apparatus 1, p.1791, USP XXIII, 1995). Для определения содержания суммы  $\gamma$ -пионовых соединений в буферных растворах применяли хроматоспектрофотометрический метод анализа. Те же условия проведения теста "растворимости" использовались для прибора "Paddle" (Dissolution test, apparatus 2, p.1791, USP XIII, 1995). Для определения воспроизводимости результатов были сравнены метрологические характеристики. Полученные данные показали лучшую воспроизводимость результатов для прибора "Paddle" по сравнению с "Вращающейся корзинкой". Подобранные условия приемлемы для рутинного контроля таблеток гентина при производстве.

*Рецензент: д.м.н., проф В.М. Эриашвили*

*Научная публикация*

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS

**Tsartsidze E., Betaneli M.**

*Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia*

Non-Hodgkin's lymphomas are heterogeneous group of diseases, with nodal or extranodal clinical presentation. The number of diagnosed cases is increasing by 5-10% annually [3]. Mortality rate of Non-Hodgkin's lymphomas compose 5% out of other cancers [4].

The number of prognostic factors of Non-Hodgkin's lymphomas are increasing and contains not only clinical, but also biochemical factors [1].

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the largest cat-

egory of aggressive lymphomas; it is regarded as a heterogeneous group of lymphomas in terms of surface markers, histology, and clinical features [10]. Some patients with DLBCL can be cured by combination chemotherapy, but more than half of them die of their disease [11]. Therefore, identification of a high-risk group or a specific subtype of DLBCL is particularly important and long overdue [12].

We could find data about prognostic significance of cell antigens. Some authors have studied prognostic value of different antigens [8].

The prognostic significance of CD10 is largely unknown. Some studies have shown that clinical findings (age, stage, serum LDH level, performance status, number of extranodal involvement) at diagnosis in CD10 positive and CD10 negative groups were similar [9]. Though of these results overall survival was significantly shorter in CD10 positive group in comparison of CD10 negative group. In another study CD10 antigen expression didn't impact on overall survival and disease free survival [5].

The aim of the study was to evaluate influence of CD10 expression on overall survival with factors of IPI. Approximately 20-30% of DLBCL are CD10 positive [6,7].

**Material and methods.** 62 patients with immunohistologically confirmed diagnosis of Diffuse large B-cell lymphomas according to the WHO classification were under observation. Patients were treated at the Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia. CD10 expression was assessed by immunophenotyping. The IPI was calculated for each case. The variables used were age ( $\leq 60$  versus  $> 60$  years), performance status (ECOG 0 or 1 vs  $\geq 2$ ), Ann Arbor Stage (I-II versus III-IV), extranodal involvement (less than two versus two or more sites), serum lactate

dehydrogenase(LDH) level (normal versus high). Four risk group were defined by IPI: low risk, low-intermediate risk, high-intermediate an high risk. The low and low-intermediate risks were joined and high-intermediate an high risk were also joined and influence of CD10 expression on overall survival was assed in these two groups. Overall survival was determined by actuoreal method. Overall survival was calculated from the date of diagnosis to the last follow-up or death regardless of the cause.

**Results and discussion.** 62 patients with diagnosis of Diffuse large B-cell lymphomas were under observation. CD10 antigen expression was assed in 45 cases out of 62. A total of Patients aged 17 to 75 years. 21 cases were CD10 positive (46,6%) and 24 were CD10 negative (53,4%) (fig. 1).

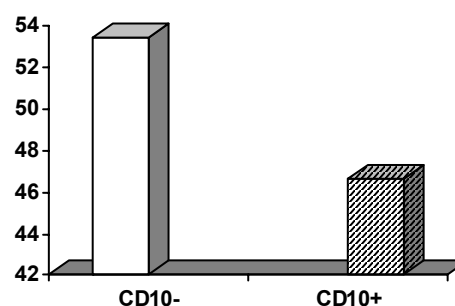


Fig. 1. Distribution of patients according CD10 expression

In above mentioned patients stage II was detected in 10 cases (22,2%) and stage III and IV in 35 (77,8%). Two or more than one extranodal involvement was in 44,5% (n=20), less than two in 55,5% cases (n=25). Elevated LDH was detected in 40,0% (n=18) and normal level of LDH in 60,0% (n=27). Patients performance status by ECOG was 0-1 in 16 cases (35,5%), two or more in 29 cases (64,5%).

Table 1. Clinical characteristics of patients with Diffuse large B-cell lymphoma in CD10 positive and CD10 negative groups

	CD10 positive group	CD10 negative group
Number of cases A	21	24
Age (Older than 60)	4	8
Age (Younger than 60)	15	18
Stage		
I or II	1	8
III or IV	18	18
Extranodal sites		
0-1	6	19
> 1	13	7
Serum lactate dehydrogenase level		
> 450 U/L	11	7
< 450 U/L	8	19
Performance status (ECOG PS)		
0-1	6	11
2-4	13	16

Unfavorable parameters of the IPI were compared in the CD10 positive and CD10 negative groups. 19% (n=4) of patients in the CD10 positive group compared with 33,3%(n=8) in the CD10 negative group were older than 60 year(p<0.05). As to stage number of patients with III and IV stage in both groups were similar (n=18) (CD10 positive group – 85,5%, CD10 negative – 75,5%)(p<0,5). In studied groups difference wasn't significant in stage, serum LDH level, involved extranodal sites, ECOG PS.

In summary based on our investigation number of unfavorable clinical findings in CD10 positive and CD10 negative cases were similar at diagnosis.

IPI was calculated for each case. Distribution of patients according to risk groups were following: 7 out of 45 patients were included in the high-risk group (15,5%), 15 patients (33,4%)– high-intermediate risk group, 11 patients(24,4%) - low-intermediate and 12 patients (26,7%) – low risk group.

In CD10 positive group according to the IPI, the number of patients included in high risk group was 5 (23,8%), high-intermediate – 7 (33,4%), low-intermediate - 6 (28,6%), low – 3 (14,2%). In CD10 negative group distribution of patients regarding IPI were: high risk – 2(8,3%), high-intermediate – 8(33,4%), low-intermediate -5 (20,8%), low -9 (37,5%).

The CD10 positive group showed shorter overall survival than CD10 negative group (19,08 month versus 36 month, p<0,001, fig. 2).

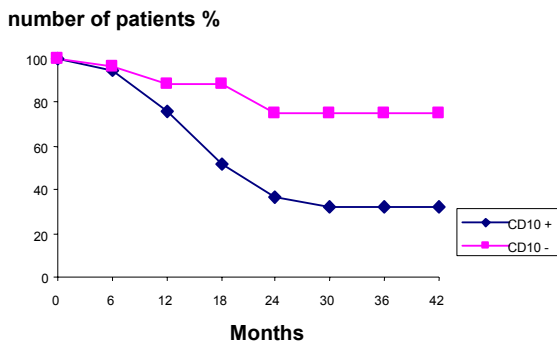


Fig. 2. Overall survival according to CD10 expression

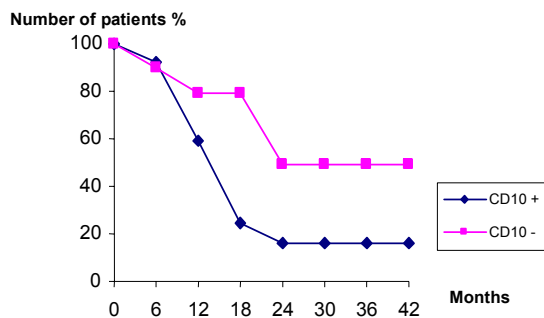


Fig. 3. Survival curves in high and high-intermediate risk groups according to the IPI in the CD10+ and CD10- cases

CD10 negative and CD10 positive groups in the high-risk and high-intermediate groups according to the IPI were compared to detect influence of CD10 expression on overall survival (fig. 3). Overall survival is significantly shorter in CD10 positive cases and was 14,1 month compared with 23.5 month in CD10 negative group (p<0,01). Besides, influence of CD10 expression on overall survival in the low and low-intermediate risk groups regarding to the IPI was assessed. Overall survival was similar in CD10 positive and CD10 negative cases in the above mentioned groups (32.4 month versus 36 month, p>0,05).

In summary based on our observations CD10 antigen expression may have been taken into account as one of the prognostic factors in patients with diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas. CD10 antigen expression is an unfavorable prognostic factor in the high and high-intermediate risk groups regarding to the IPI.

## REFERENCES

1. Воробьева А.И. Руководство по гематологии. - том 2. - М.: 2003. - 63 с.
2. Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphomas. // In: Cavalli F., Hansen H.H., Kayse S.B. eds. Textbook of medical oncology. - London: Martin Dunitz. - 1997. - P. 265-87.
3. Coiffier B. Non-Hodgkin's lymphomas. - Clinical presentation and outcome. - 2001. - P. 3.
4. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000 // CA Cancer J.Clin. - 2000. - vol. 50. - P. 7-33.
5. Fabiani B., Delmer A., Lepage E., Guettier C., Petrella T., Briere J., Penny A.M., Copin M., Diebold J., Reyes F., Gaulard P., Thierry J. Molina groupe d'etudes des lymphomes de l'adulte. CD10 expression in diffuse large B-cell lymphomas does not influence survival. - Published online: 27 October 2004 // Virchows Arch. - 2004. - N445. - P. 545-551.
6. Fang J.M., Finn W.G., Hussong J.W. et al. CD10 antigen expression correlates with the t (14;18) (q32;q21) major breakpoint region in diffuse large B-cell lymphoma // Mod Pathol. - 1999. - N12. - P. 295-300.
7. Harada S., Suzuki R., Uehira K. et al. Molecular and immunological dissection of diffuse large B cell lymphoma: CD5+, and CD5- with CD10+ groups may constitute clinically relevant subtypes // Leukemia. - 1999. - N 13(9). - P. 1441-7.
8. Oshima K., Kawasaki C., Mutu H et al. CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis // Hystopathology. - 2001. - N39. - P. 156-62.
9. Uherova P., Ross C.W., Schnitzer B. et al. The clinical significance of CD10 antigen expression in diffuse large B-cell lymphoma // Am. J. Clin. Pathol. - 2001. - N 115(4). - P. 582-8.
10. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group // Blood. - 1994. - N84. - P. 1361-1392.
11. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma // Blood. - 1997. - N89. - P. 3909-3918.
12. Yamaguchi M., Seto M., Okamoto M et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients // Blood. - 2002. - vol. 99. - N3. - P. 815-821.

## SUMMARY

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMAS

Tsartsidze E., Betaneli M.

*Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia*

The aim of the study was to evaluate influence of CD10 expression on overall survival with risk factors according of the IPI. CD10 expression was evaluated in 45 patients with diagnosis of Diffuse large B-cell lymphomas. Unfavorable parameters of the International prognostic index (IPI) were compared in the CD10 positive and CD10 negative groups, number of unfavorable clinical findings in CD10 positive and CD10 negative cases were similar at diagnosis. The study revealed that the CD10 antigen expression is an unfavorable prognostic factor in the high and high-intermediate risk groups regarding to the IPI, overall survival is shorter in the CD10 positive cases and was 14,1 month compared with 23,5 month in CD10 negative group ( $p < 0,01$ ). CD10 antigen expression may have importance as one of the prognostic factors in patients with diagnosis of diffuse large B-cell lymphomas. Interestingly, that influence of CD10 expression on overall survival in the low and low-intermediate risk groups (IPI) wasn't revealed ( $p > 0,05$ ).

**Key words:** diffuse large B-cell lymphomas, prognostic indexes, CD10 antigen.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ДИФФУЗНЫХ КРУПНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ

Царцидзе Е.М., Бетанели М.А.

*Грузинская государственная медицинская академия; кафедра гематологии и трансфузии*

Целью исследования было выявление прогностической значимости экспрессии антигена CD10 на общую выживаемость в соответствии с международным прогностическим индексом (IPI). В исследование были включены 45 больных с диффузной крупной В-клеточной лимфомой (В-ДККЛ). Неблагоприятные факторы в соответствии с международным прогностическим индексом были одинаковыми как в CD10 позитивных, так и CD10 негативных группах. Исследование показало, что экспрессия антигена CD10 является неблагоприятным прогностическим фактором у больных с высоким и высоким промежуточным риском (IPI). Выявлена более короткая общая выживаемость больных в CD10 позитивной группе по сравнению с CD10 негативной группой (14,1 месяца по сравнению 23,5 месяцами  $p < 0,01$ ). Экспрессия антигена CD10 может иметь прогностическое значение при В-ДККЛ.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.М. Зоделава*

*Научная публикация*

### INFLUENCE OF TOLUENE INTOXICATION ON THE NUMBER OF MITRAL AND GRANULAR NEURONS IN OLFATORY BULBS OF RATS

Gelazonia L., Japaridze N., Maglakelidze G., Svanidze I.

*Статья представлена действ. членом АМН Грузии, профессором Г.Л. Бекая*

*Institute of Physiology, Georgian Academy of Science, Tbilisi, Georgia*

In the last years, implementation of the volatile solvents in order to get a narcotic high, used via inhalation (sniffing), increased significantly, especially in the youth [3,14,16]. Substances containing these agents induce hallucinations and euphoric state.

According to the reference data, acute intoxication with toluene, first of all affects the central nervous system and

elicits euphoria, vertigo, anxiety, depression, headache, hallucination, seizures, ataxia, optical and peripheral neuropathies, stupor, and coma. It influences also normal functioning of the cardiovascular system and respiratory systems [2,11,12].

In sniffing humans and experimental animals toluene elicits a diffuse damage to the CNS. It induces an atrophy of



the cortex and hippocampus, quantitative decrease of the neurons in these structures, injury to myelin, decrease of the caudate nucleus volume [6,7], etc. These data, however, were obtained in different experimental animals, following different doses and duration of intoxication. Therefore, it is very important to investigate these structures in standard conditions of the toluene impact, and regarding the similar indices. In this respect the only exception was olfactory bulb, which never was studied in conditions of the toluene intoxication.

In the present study the influences of toluene intoxication on quantity of the mitral (mc) and granular cells (gc) in olfactory bulbs was analysed in young and adult rats.

**Material and methods.** An inhalation route of intoxication was used in our experiments – Wistar rats inhaled toluene until attaining a sidewise laying position [9]. This procedure was performed in the closed glass container, in which air was beforehand saturated with the toluene vapors. Experiments was carried out on two age groups (n=20 animals): one – and two months age rats. Inhalation period was 40 days, six days per week, for approximately 3-4 min., until the sidewise position. Each age group consisted of ten animals and was divided into the two subgroups: I – control animals (n=5), II – experimental animals (n=5).

Assessment of the neurons' quantity in different structures was made according to the fractional approach method proposed by M. West [15]. The method allows deter-

mining number of the cells in a relative volume. To this end, following two days since termination of sniffing, the animal was deeply anesthetized with 4% chloral hydrate and perfusion with 10% solution of formalin was performed intracardially. After beheading an animal, the brain was immersed in the same concentration formalin solution, for fixation. Following appropriate processing, the brain was imbedded in paraffin and 8 µm thick sagittal slices were made, which then were stained with cresyl-violet, according to Nissl. Quantity of profiles of the nucleoli-containing neurons was counted on each third slice, with an aid of the eyepiece grid; its area at the used magnification was 0,0128 µm<sup>2</sup>; magnification – eyepiece 7x, objective 40x. The AMPLIVAL (Carl Zeiss, Jena) microscope was utilized in these studies.

Number of the neurons per relative volume was calculated with equation  $N = \Sigma Q / f$ , where  $N$  - total of the cells,  $\Sigma Q$  - sum of the neurons in the whole series of the slices,  $f$  - reverse value of an interval. – 1/3 [15]. Statistical evaluation of the data was made with t-test, with an aid of computer software PHARM-PCS-4.

**Results and their discussion.** The results obtained showed that number of mc in the olfactory bulbs of the Subgroup II of the rats, sniffing since the age of one and two months, significantly decreased by 43% (I - 159±15,4; II - 91±4,1; p<0,05) and by 28% (I - 119±4,7; II - 89±4,7; p<0,05), respectively. Meanwhile, the gc remained unaltered in experimental animals of both age groups (table).

Table. Number mitral and granular cells in olfactory bulbs in young and adult rats

Animals groups	Olfactory bulbs			
	Mitral neurons		Granular neurons	
	Control	Exper.	Control	Exper.
I group	159±15,4	91±4,1	1433±54,4	1283±109
	p<0,05		Not significant.	
II group	122±5,3	89±4,7	1492±81	1366±49,1
	p<0,01		Not significant.	

The mc are main projection neurons of the olfactory bulbs and in same time create numerous dendro-dendritic reciprocal connections with dendrites of the gc. The mc develop in prenatal ontogenesis and complete their differentiation during early postnatal period. The granular cells are inhibitory and GABA(γ-amino-butyric acid)-ergic, which transmit impulses to the neighboring mc via the inhibitory synapses [11] and they are developed from precursors, migrated to the olfactory bulbs within rostrally migratory stream during whole life [5]. On the background of our results resistance to the toluene intoxication has been exerted by the gc of the young and adult rats, in the olfactory bulbs. Sensitivity was found in the mitral layer neurons of the olfactory bulbs.

According to the existing data, loss of the cells after the toluene impact is concerned with their death via apoptosis or necrosis [8,13], which is a result of production of the free radicals, due to the toluene metabolism, and injurious influence of the oxidation stress [1,4]. Therefore, death of mc must be due to the above processes. Because the mc play a leading role in transmission of smell-induced impulsation to the olfactory cortex decrease of the projection mc, in its turn, results in disruption of the projections to olfactory cortex and hampers proper functioning of the olfactory analyzer.

#### REFERENCE

1. Al-Ghamdi S.S., Raftery M.J., Yaqoob M.M. Acute solvent exposure induced activation of cytochrome P4502E1 causes

- proximal tubular cell necrosis by oxidative stress // *Toxicol in vitro*. – 2003. – N 17(3). – P. 335-41.
2. Anderson C.E., Loomis G.A. Recognition and prevention of inhalant abuse // *Am. Fam. Physician*. – 2003. – N 68(5). – P. 869-74.
  3. Basu D., Jhirwal O.P., Singh J., Kumar S., Mattoo S.K. Inhalant abuse by adolescents: a new challenge for Indian physicians // *Indian J. Med. Sci.* – 2004. – N 58(6). – P. 245-9.
  4. Burmistrov S.O., Arutyunyan A.V., Stepanov M.G., Oparina T.I., Prokopenko V.M. Effect of chronic inhalation of toluene and dioxane on activity of free radical processes in rat ovaries and brain // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2001. – N 132(3). – P. 832-6.
  5. Gage F.H. Mammalian neural stem cells // *Science*. – 2000. – N 287(5457). – P. 1433-8.
  6. Gospe Jr.S.M., Zhou S.S., Saeed D.B., Zeman F.J. Development of rat model of toluene abuse embryopathy // *Pediatr Res*. – 1996. – N40. – P. 82-87.
  7. Korbo L., Ladefoged O., Lam H.R., Ostergaard G., West M.J., Arlien-Soborg P. Neuronal loss in hippocampus in rats exposed to toluene // *Neurotoxicology*. – 1996. – vol. 17. – N2. – P. 359-66.
  8. Ladefoged O., Hougaard K.S., Hass U., Sorensen I.K., Lund S.P., Svendsen G.W., Lam H.R. Effects of combined prenatal stress and toluene exposure on apoptotic neurodegeneration in cerebellum and hippocampus of rats // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – N 94(4). – P. 169-76.
  9. Lezhava G.G., Khanayeva Z.S. Effects of organic solvents on CNS: Neurophysiological study // *Questions of narcology*. – Moscow: "Medicine". – 1989. – N2. – P. 13-21.
  10. Lynskey M.T. Screening for inhalant abuse in children and adolescents // *Am. Fam. Physician*. – 2003. – N 68(5). – P. 811-2.
  11. Mori K., Nagao H., Yoshihara Y. The olfactory bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information // *Science*. – 1999. – vol. 285. – P. 711-715.
  12. Ramon M.F., Ballesteros S., Martinez-Arrieta R., Cabrera J. Volatile substance and other drug abuse inhalation in Spain // *J. Clin. Toxicol.* – 2003. – N 41(7). – P. 931-6.
  13. Saavedra H., De Marinis A., Palestini M. Neuronal changes induced by chronic toluene exposure in the cat // *Arch. Ital. Biol.* – 1996. – N 134(3). – P. 217-25.
  14. Thiesen F.V., Barros H.M. Measuring inhalant abuse among homeless youth in southern Brazil // *J. Psychoactive Drugs*. – 2004. – N 36(2). – P. 201-5.
  15. West M.J. Stereological methods for estimating the total number of neurons and synapses: issues of precision and bias // *Trends Neurosci.* – 1999. – N22. – P. 51-61.
  16. Wu P., Hoven C.W., Liu X., Shaffer D. Substance use, suicidal ideation and attempts in children and adolescents // *Suicide Life Threat Behav.* – 2004. – N 34(4). – P. 408-20.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF TOLUENE INTOXICATION ON THE NUMBER OF MITRAL AND GRANULAR NEURONS IN OLFACTORY BULBS OF RATS

Gelazonia L., Japaridze N., Maglakelidze G., Svanidze I.

*Institute of Physiology Georgian Academy of Science, Tbilisi*

In the last years, implementation of the volatile solvents in order to get a narcotic high, used via inhalation (sniffing), increased significantly, especially in the youth. Substances

containing these agents induce hallucinations and euphoric state. In the present study the influences of toluene intoxication on quantity of the mitral and granular cells in olfactory bulbs was analyzed in young and adult rats. An inhalation route of intoxication was used in our experiments - animal inhaled toluene until attaining a sidewise laying position. This procedure was performed in the closed glass container, in which air was beforehand saturated with the toluene vapours. Experiments was carried out on two age groups (n=20 animals): one – and two months age rats. Inhalation period was 40 days. Each age group consisted of ten animals and was divided into the two subgroups: I – control animals (n=5), II – experimental animals (n=5). Assessment of the neurons' quantity in different structures was made according to the fractional approach method proposed by M. West (1999). The results obtained showed that number of mitral neurons in the olfactory bulb of the Subgroup II of the rats, sniffing since the age of one and two months, significantly decreased by 43% (p<0,05) and by 28% (p<0,01), respectively. Meanwhile, the granular cells remained unaltered in experimental animals of both age groups. Decrease of the projection mitral neurons, in its turn, results in disruption of the projections to olfactory cortex and hampers proper functioning of the olfactory analyzer.

**Key words:** toluene, brain, abuse, olfactory bulbs, intoxication, rats.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ТОЛУОЛА НА КОЛИЧЕСТВО МИТРАЛЬНЫХ И ГРАНУЛЯРНЫХ НЕЙРОНОВ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЛУКОВИЦЫ У КРЫС

Гелазония Л.К., Джапаридзе Н. Дж., Маглакелидзе Г.А., Сванидзе И. К.

*Институт физиологии им. И. Бериташвили АН Грузии*

В последнее время среди молодежи значительно возросло употребление различных пахучих органических растворителей с целью достижения наркотического опьянения. Вдыхание таких веществ вызывает галлюцинации и эйфорию. В этой связи нами изучено влияние толуола, обладающего галлюциногенным эффектом, на количество митральных и гранулярных клеток обонятельной луковицы у молодых и взрослых крыс. С этой целью животных помещали в эксикатор, который был предварительно насыщен парами толуола. Эксперименты проводились на двух возрастных группах (n=20) крыс - одно- и двухмесячные крысы. Ингаляция продолжалась 40 дней. В каждой возрастной группе было 10 животных, которые подразделялись на две подгруппы: I – интактные животные (n=5) и II – экспериментальные животные (n=5). Количество нервных клеток определяли по методу Веста. Выявлено, что у одно- и двухмесячных животных количество митральных нейронов в обонятельной луковице сокращается на 43% (p<0,05) и 28% (p<0,01), соответственно, в то время как количества гранулярных клеток не меняется. Уменьшение количества проекционных митральных нейронов может вызвать нарушение связи с обонятельной корой, что влияет на функционирование обонятельного анализатора.

## MODULATION OF NO SYNTHESIS BY PLAFERON LB IN LIVER

Sirbiladze<sup>1</sup> G., Kikodze<sup>1</sup> N., Iobadze<sup>1</sup> M., Datunashvili<sup>2</sup> I., Chikovani<sup>1</sup> T.

<sup>1</sup>Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Nitric oxide (NO), a short-lived free radical, influences physiological processes in essentially every organ and tissue. It demonstrates a wide spectrum of functions, including roles in neurotransmission and memory formation, prevention of blood clotting, regulation of blood pressure, and mediation of the bactericidal and tumoricidal activities of macrophages [6,8-10]. The liver is one of the major organs that is clearly influenced by NO. The release of NO has been implicated in the etiology and progression of various liver pathologies [2,4]. Although both beneficial and detrimental effects have been reported depending on the liver disease [1-4]. A low dose of NO maximizes blood perfusion, prevents platelet aggregation and thrombosis, and neutralizes toxic oxygen radicals in the liver during acute sepsis and reperfusion events. NO also demonstrates antimicrobial and anti-apoptotic properties during acute hepatitis infection and other inflammatory processes [8,9]. However, in the setting of chronic liver inflammation, when a large sustained amount of NO is present, NO might become genotoxic and lead to the development of liver cancer. Additionally, during prolonged ischemia, high levels of NO may produce cytotoxic effects leading to severe liver injury. Because the liver plays pivotal roles in a large number of metabolic and immune processes, the pharmacological modulation of NO synthesis is a promising instrument in treatment of liver diseases [1]. Therefore, our main objectives were to investigate the effects of plaferon LB on the production of NO and extent of liver injury in different pathologies, using the experimental models (concanavalin-A induced hepatitis; traumatic shock models).

**Materials and methods.** Experiments were conducted on 51 white mice and 30 rats.

**Preparation of experimental models.** Con-A induced hepatitis - acute liver injury was induced by injecting Con A (Serva, USA) 2 mg per 1 kg weight via the tail vein. 15 min after the injection the mice were divided into three groups: I group – 0,2 ml of saline solution, II group – 0,25 mg/kg of plaferon LB and III group - 5 mg/kg of dexametasone. All these injections were intramuscular. After 8, 24, 48 hours following the administration of Con A, the mice were bled, euthanized with chloral hydrate anaesthesia, their abdomens opened by a midline incision, and sections from the left liver lobe were excised for histopathologic examination.

Traumatic shock – Experiment was carried out on white rats (200 gr). The traumatic shock was induced by inflicting mechanical injury to a hind leg muscle (Cannon's meth-

od). A criterion for evaluation of the shock status was measurement of arterial pressure (< 60mm mercury). Rats were divided into two groups: after 15 min shock initiation the animals were administered intravenously 0,2 ml saline (I group) or 0,25 mg/kg PLB (0,25mg/kg) (II group). 30 minutes after the last injection, the animals were euthanized with anesthesia, blood and sections from the left liver lobe were taken for histopathologic examination.

**Morphological analysis.** Liver sections were fixed in a 12% formalin solution. Tissues were embedded in paraffin and 4- to 6-mm sections were adhered to microscope slides. Then the liver section was stained with hematoxylin and eosin. Histopathology changes including centrilobular necrosis and lobular inflammatory infiltration were evaluated. In addition to a morphological examination, the liver damage level was estimated by determining the serum levels of alanine aminotransferase (ALT).

NO and FeS-NO complexes were measured on radiospectrometer RE-1370 (Russia). Specimen of the liver tissue (200-300 mg) was placed in polyethylene tubes and kept in liquid nitrogen until use. For fixation of unstable molecule of nitric oxide, NO-trap (Na-diethyldithiocarbonate, Pharmachim, Moscow) was used.

**Results and their discussion.** *Con-A induced hepatitis.* As seen from fig. 1, NO is detectable 8 hours after Con-A treatment, and reaching its maximum at 24h. The findings of our study demonstrate that at 24h NO level in I group was lower in comparison with the II and III groups. Furthermore, under the influence of PLB and dexametasone the synthesis of nitric oxide was significantly intensified 48h later due to Con A injection (fig.1). Liver injury in mice treated with Con A is also characterized by an increase of plasma-transaminase levels at 8 hours after intravenous injection and reaching its maximum plasma concentrations after 24 hours.

To assess the level of the liver injury, we also examined the morphological changes of liver tissue. The histological analysis revealed that at 8h Con-A injection inflammatory infiltration around the central veins and large areas of centrilobular necrosis. Besides, hepatocytes appeared to undergo hydrophilic degeneration. At 24h of investigation the significant morphological differences in liver tissue of I, II and III group animals are not observed, degenerative changes became more severe, and the most of hepatocytes underwent vacuolar dystrophy. However, in mice

treated with plaferon LB, the liver damage was minimal: no areas of intralobular necrosis or significant inflammatory infiltration were observed. Even with NO reduction at 48h, in I group mice the most of hepatocytes still underwent dystrophic and degenerative changes. Spotty necrosis still existed there. In some areas, the normal trabecular structure of liver was destroyed, while under the influence of plaferon LB the morphology of liver tissue was significantly improved. Moreover, At 48 h in the II group the normal structure of the liver tissue was restored, and the areas of destruction and necrosis were not characteristic. At the same time of investigation, under the influence of dexamethasone, the normal structure of liver is restored in most parts, although regions with hepatocytes undergoing necrotic changes still existed.

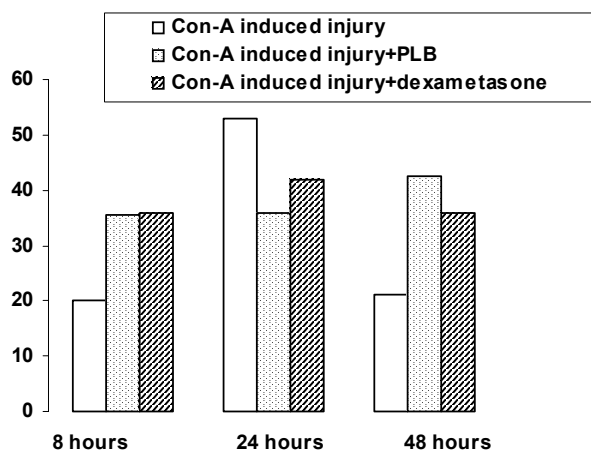


Fig.1. Changes in intensity of NO signals in con-A induced hepatitis model treated with plaferon LB (II group) and dexametason (III group) at various times (8, 24 and 48 hours after injections)

**Traumatic shock model.** Intensity of ESR signals of free radicals and FeS-NO were increased indicating over-production of NO that led to tissue destruction. Accumulation of cytotoxic NO and decrease of antioxidant activity predetermine the morphological changes of liver (fig. 2). The histological analysis showed that central veins in traumatic shock liver became dilated and dystrophic, and necrotic changes took place.

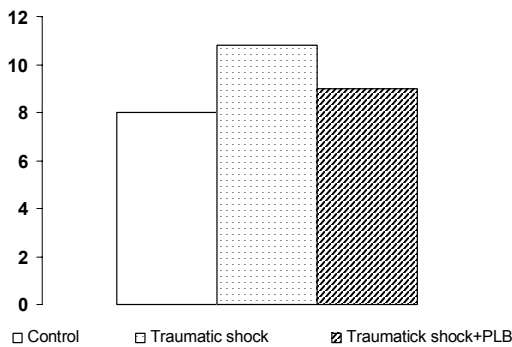


Fig. 2. Intensity of NO signals in liver (traumatic shock model)

With a broad range of direct and indirect molecular targets, NO acts as an inhibitor or agonist of cell signalling events [6,8-10]. In the liver, constitutively generated NO maintains hepatic microcirculation and endothelial integrity, while inducible iNOS-governed NO production can be either beneficial or detrimental. For instance, NO intensifies the hepatic oxidative injury in warm ischemia/reperfusion, while iNOS expression protects against hepatic apoptotic cell death seen in models of sepsis and hepatitis [7,9]. Hence, pharmacological intervention in NO synthesis aimed at reversing disturbances is likely to be successful in the treatment of liver diseases. In the present study, we attempted to evaluate the effects of Plaferon LB on the liver injury and/or regeneration in the models of liver injury: immune-mediated and mechanical (traumatic shock) liver damage.

In both studied models, we demonstrated that treatment by plaferon LB inhibited the development of metabolic changes in liver tissue and facilitated restoration of hepatocyte function. It was obvious that the improvement of histological structure and regeneration (noticeable in binuclear cells) of tissue is characteristic in both cases. As seen from our results, the morphological changes in liver tissue were conditioned by activation of NO. The findings of our study propose a dual hypothesis for the role that plaferon LB plays in NO production and liver injury: on the one hand, plaferon LB elevates amount of sinusoidal NO, which has protecting effects and maintains tissue perfusion, whereas in case of traumatic shock Plaferon LB decreases hepatocyte NO expression, which in turn causes direct cellular damage. Indeed, there is evidence that NO can directly influence hepatocytes either by inhibiting mitochondrial function or by combining with superoxide to produce powerful oxidizing agents such as peroxynitrite [3].

It is interesting that plaferon LB has a protective effect on immune-mediated, Con A induced hepatitis in mice by increasing levels of NO. Although in some cell types NO may promote apoptosis, there is a growing body of in vitro and in vivo evidence suggesting that NO plays an anti-apoptotic role in the liver [8,9]. Most recently, attention has focused on the molecular mechanism of this effect, and several studies have indicated that the protection from apoptosis is mediated via the S-nitrosylation of the pro-caspase and caspase enzymes, the critical final executors of the apoptotic pathway in cells. Gongadze et al., found that plaferon LB has anti apoptotic effect by inhibiting caspase-3 and caspase-8 in cells obtained from 13-days embryo of mice. Besides anti-apoptotic actions of plaferon LB may modulate NO expression by regulating production of TNF- $\alpha$ , since TNF- $\alpha$  is a central mediator of hepatic inflammation in Con A-induced hepatitis. Furthermore the anti-inflammatory effects of plaferon LB may be related to its known antioxidant activity, which was demonstrated in other experimental models, and may indirectly affect the production and secretion of TNF- $\alpha$  [5]. As TNF- $\alpha$  and iNOS



signals NF- $\kappa$ B activation through a pathway that involves reactive oxygen intermediates, Plaferon LB treatment might enhance antioxidant defense mechanisms and thereby suppress NF- $\kappa$ B activation [5].

In conclusion, our data demonstrate a remarkable function of plaferon LB as a potent regulator of nitric oxide levels in experimental liver injury. Further investigations are necessary to determine whether plaferon LB should also be considered as an inhibitor of apoptosis in the liver.

## REFERENCES

1. Bruck R., Aeed H., Brazovsky E., Noor T., Hershkoviz R. Allicin, the active component of garlic, prevents immune-mediated, concanavalin A-induced hepatic injury in mice // *Liver Int.* – 2005. - N3. – P. 613-21.
2. Farzaneh-Far R., Moore K. Nitric oxide and the liver // *Liver.* – 2001. - N2. – P. 161-174.
3. Fiorucci S., Antonelli E., Distrutti E., Mencarelli A., Farneti S., Del Soldato P., Morelli A. Liver delivery of NO by NCX-1000 protects against acute liver failure and mitochondrial dysfunction induced by APAP in mice // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. - N143. – P. 33-42.
4. Chen T., Zamora R., Zuckerbraun B., Billiar T.R. Role of nitric oxide in liver injury // *Curr. Mol. Med.* – 2003. - N6. – P. 519-26.
5. Gongadze M. The role of Plaferon LB in oxidative stress regulation and apoptosis. - Synopsis of dissertation thesis. - 2004.
6. Guzik T.J., Korbout R., Adamek-guzik T. nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation // *J Physiology & pharmacology.* – 2003. - N54 – P. 469-487.
7. Jaeschke H., Lemasters J. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning // *Gastroenterology.* – 2003. - N125. – P. 1246-57.
8. Kolb J. Mechanisms involved in the pro- and anti-apoptotic role of NO in human leukaemia // *Leukemia.* – 2000. - N14. – P. 1685-94.
9. Martin-Sanz P., Hortelano S., Callejas N.A., Goren N., Casado M., Zeini M., Bosca L. Nitric oxide in liver inflammation and regeneration // *Metab Brain Dis.* – 2002. - N4. – P. 325-34.
10. Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why? // *J Clin. Invest.* – 1997. - N100. – P. 2146-2152.

## SUMMARY

### MODULATION OF NO SYNTHESIS BY PLAFERON LB IN LIVER

Sirbiladze<sup>1</sup> G., Kikodze<sup>1</sup> N., Iobadze<sup>1</sup> M., Datunashvili<sup>1</sup> I., Chikovani<sup>1</sup> T.

<sup>1</sup>Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi, Georgia; <sup>2</sup>Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Nitric oxide (NO) is a free radical involved in the regulation of many physiological processes. NO exerts important effects on

liver in health and diseases. In the present study, we attempted to evaluate the influence of plaferon LB on the liver injury in two experimental models: immune-mediated and mechanical (traumatic shock) liver damage models.

The results of our study demonstrated that plaferon LB decreased levels of NO in traumatic shock, but enhanced NO expression on con-A induced hepatitis. Furthermore, plaferon LB inhibited development of metabolic changes in liver tissue and facilitated restoration of hepatocyte function and structure of the tissue.

Thus, our data revealed that plaferon LB was a powerful regulator of NO levels in experimental liver injury. Further investigations are needed to determine pro- and anti-apoptotic properties of plaferon LB in the liver.

**Key words:** nitric oxide, concanavalin A-induced hepatitis, traumatic shock, plaferon LB.

## РЕЗЮМЕ

### МОДУЛИРОВАНИЕ СИНТЕЗА NO ПЛАФЕРОНОМ ЛБ В ПЕЧЕНИ

Сирбиладзе<sup>1</sup> Г.О., Кикодзе<sup>1</sup> Н.О., Иобадзе<sup>1</sup> М.С., Датунашвили<sup>1</sup> И.В., Чиковани<sup>1</sup> Т.И.

<sup>1</sup>Институт медицинской биотехнологии, Тбилиси; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет

Оксид азота, свободный радикал, участвующий в регуляции целого ряда физиологических процессов. Целью нашего исследования явилось определение изменений интенсивности образования оксида азота (NO) при повреждении печени и установление влияния иммуноотропного препарата плаферона ЛБ на метаболизм этого важнейшего мессенджера.

Результаты наших исследований выявили, что при травматическом шоке под влиянием плаферона ЛБ статистически уменьшается содержание оксида азота в печени, тогда как при Кон А индуцированном гепатите уровень NO – повышается. Гистологическое изучение печени после применения плаферона ЛБ выявило полное восстановление функции гепатоцитов и структуры ткани.

Результаты исследования позволяют заключить, что плаферон ЛБ является мощным регулятором уровня оксида азота при экспериментальных повреждениях печени, что ставит перед необходимостью проведения дальнейших исследований с целью выявления про- и антиапоптозных свойств плаферона ЛБ.

Рецензент: д.м.н., проф. П.Г. Рухадзе



## ПРИНЦИПЫ ОХРАНЫ ТРУДА И ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА В УСЛОВИЯХ НОВЫХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ

Цимакуридзе М.П., Бакрадзе Л.Ш., Кверенчиладзе Р.Г., Кварцхава М.Л., Майсурадзе Е.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения*

Ведущей проблемой общественного здравоохранения и профилактической медицины является обеспечение работающего населения безопасными условиями труда и соответствующей системой охраны здоровья, что закреплено в основополагающих документах ВОЗ [7-10]. С этой целью в Грузии создана соответствующая законодательная база и разработаны основополагающие документы - законы: "О здравоохранении", "Санитарный кодекс Грузии", "Национальная политика здравоохранения Грузии", "Стратегический план развития Грузии (2000-2009 гг.)", Национальный план действия по гигиене окружающей среды "Окружающая среда и здоровье", а также многочисленные нормативно-методические документы. Внедрение в практику основных положений и требований этих документов является залогом обеспечения безопасных условий труда и охраны здоровья работающего контингента. Создание соответствующих новых социально-экономических отношений в обществе и руководство положениями, заложенными в новой законодательно-нормативной базе, способствуют началу процесса возрождения системы охраны труда и здоровья занятого населения страны, что является предметом деятельности медицины труда. Это проявляется, в первую очередь, в увеличении охвата работающего населения периодическим медицинским осмотром, в результате чего снова повысился уровень первичных случаев профессиональных заболеваний [1-4].

Переориентация социально-экономического строя страны на новые условия труда оказала влияние на возрождение народного хозяйства страны после значительного сокращения в 90-х годах числа лиц, занятых в народном хозяйстве, постепенно начали увеличиваться количественные показатели трудовых ресурсов страны [2,3]. Особое место в Грузии предназначено транспортному хозяйству, которое с позиции медицины труда, выделяется определенным своеобразием. Один из основных объектов транспортного хозяйства, в частности, общественного транспорта, является Тбилисский метрополитен, характеризующийся особыми условиями функционирования, что сказывается на характере и выраженности факторов трудового процесса и производственной среды. Поэтому охрана труда и здоровья работников метрополитена требует особого подхода с учетом специфики условий труда [5,6]. Важным моментом в этом процессе является тесное сотрудничество служб санитарного надзора и лечебно-профилактической помощи.

Целью исследования явилась разработка целенаправленных оздоровительных мероприятий для улучшения условий труда и здоровья работников метрополитена.

**Материал и методы.** Изучали условия труда и здоровья рабочих метрополитена. Состояние производственного микроклимата изучалось методами психометрии, анемометрии и кататермометрии; запыленности воздуха - гравиметрическим методом; загрязнения воздуха - экспресс-методами. При обследовании состояния здоровья рабочих изучались общетерапевтический и общеневрологический статусы и по показаниям проводили ЭКГ в 12-ти отведениях; состояние бронхиальной проводимости изучено методом пневмотахометрии по Б.Е. Вотчалу.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение условий труда и состояния здоровья работников Тбилисского метрополитена выявило, что они находятся под воздействием комплекса неблагоприятных факторов производственной среды и трудового процесса, что оказывает влияние на формирование состояния их здоровья. В комплексе неблагоприятных факторов условий труда работников Тбилисского метрополитена особо следует отметить работу в подземных условиях при отсутствии необходимых для нормальной жизнедеятельности организма условий, что требует разработки соответствующих гигиенических рекомендаций с целью превенции ухудшения общего состояния здоровья. Среди факторов трудового процесса привлекает внимание неблагоприятное влияние посменной работы, наличие факторов нервно-эмоциональной напряженности в связи с работой в условиях дефицита времени, ответственности за жизнь пассажиров, риска собственной жизни, ответственности за безопасность движения и др., что отражается на функциональном состоянии организма к концу рабочей смены (повышенная утомляемость, снижение работоспособности и др.).

Среди факторов производственной среды привлекает внимание состояние воздушной среды. На большинстве рабочих мест запыленность воздуха превышает предельно допустимую концентрацию (ПДК) в среднем в 1,3-4,5 раза (таблица 1). Содержание паров едкого натрия не превышает ПДК, пары серной кислоты превышают ПДК в 2,3-3,1 раза, толуола - в 4,0, ацетона - в 2,0, пары свинца - в 2,8 раза, а концентрация монооксида углерода превышает в 1,1-1,5 раза (таблица 2).

Таблица 1. Показатели запыленности воздуха на основных рабочих местах Тбилисского метрополитена

Основные рабочие места	Пыль	Количество проб	Концентрация мг/м <sup>3</sup> (M±m)	ПДК	Во сколько раз превышает ПДК
машинный зал механической службы	металлическая	6	17,9±2,18	4	4,5
рабочие места механического цеха	а) текстолита	6	13,2±2,07	6	2,2
	б) асбеста	6	8,4±2,11	2	4,2
	в) карборунда	6	13,6±1,87	6	2,3
кузнечный цех	металлическая	6	8,2±1,23	4	2,1
деревообрабатывающий цех	древесная	6	10,2±1,47	6	1,7
каменоломня в тоннелях	каменная	6	11,5±2,17	6	1,9
	а) цементная	12	16,8±3,18	6	2,8
	б) каменная	12	10,3±2,48	6	1,7
шлифовальный цех	карборунда	6	15,7±2,81	6	2,6
красильный цех	металлическая	6	11,0±2,27	4	2,8
объединенные мастерские	а) металлическая	6	5,3±1,13	6	1,3
	б) карборунда	6	10,2±2,07	6	1,7
служба связи и сигнализации	а) карборунда	6	20,1±3,23	6	3,4
	б) металлическая	6	8,5±1,24	4	2,1
	в) сварочная	12	9,3±1,09	4	2,3

Таблица 2. Показатели загрязнения воздуха вредными веществами на основных рабочих местах Тбилисского метрополитена

Основные рабочие места	Вещество	Количество проб	Концентрация мг/м <sup>3</sup> (M±m)	ПДК	Во сколько раз превышает ПДК
эл. сварочный участок механической службы	а) монооксид углерода	12	30,3±2,18	20	1,5
	б) ацетилен	12	200,7±9,23	-	-
у входа в тоннель	а) сероуглерод	18	20,1±2,11	10	2,0
	б) монооксид углерода	6	25,4±2,27	20	1,3
у выхода из тоннеля	а) сероуглерод	6	27,2±3,14	10	2,7
	б) монооксид углерода	12	25,8±2,41	20	1,3
аккумуляторный участок дорожной службы	пары серной кислоты	6	2,25±0,18	1	2,3
там же, эл. сварочный участок	ацетилен	6	200,1±8,27	-	-
участок вулканизации	а) толуол	6	200,2±10,12	50	4,0
	б) ксилолы	6	50,7±3,47	50	1,01
	в) ацетон	12	400,4±12,23	200	2,0
аккумуляторный цех	пары едкого натрия	6	0,82±0,12	0,	1,6
	а) серная кислота	12	3,1±0,67	1	3,1
дизельная электростанция	б) монооксид углерода	12	10,1±1,23	20	-
кабельная дистанция эл. механической службы	пары свинца	12	0,028	0,1	2,8

Состояние метеорологических условий характеризуется значительными сезонными колебаниями: в теплый период года температура воздуха находится на уровне допустимых величин или незначительно выше нормы, а в холодный период года находится на уровне субнормальных величин или ниже нормы. Повышена подвиж-

ность воздуха, а уровень относительной влажности находится в пределах допустимых величин.

При клинико-функциональных исследованиях состояния здоровья обнаружена тесная связь между выявленными болезнями и условиями труда. В частности,

на высоком уровне выявлена патология сердечно-сосудистой и нервной систем (28,3 и 22,5 случаев на каждые 100 обследованных, что в 1,17 и 1,19 раз выше показателей контрольной группы). В качестве контрольной группы обследованы сотрудники административного аппарата Тбилисского метрополитена. На основе клинико-гигиенических сопоставлений эту патологию следует отнести к группе производственно обусловленных заболеваний.

На основе проведенных комплексных исследований разработаны рекомендации по улучшению условий труда и состоянию здоровья рабочих Тбилисского метрополитена, среди которых важными являются мероприятия организационного характера, включающие меры по комплексному изучению условий труда и состояния здоровья на основе тесного сотрудничества соответствующих служб общественного здравоохранения; обеспечение систематического контроля состояния производственной среды и трудового процесса, оснащение ведомственной лаборатории современной аппаратурой для проведения соответствующих исследований; качественное проведение предварительных и периодических медицинских осмотров; анализ и обобщение результатов профилактических осмотров с разработкой оздоровительных мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. რ. ჯავახიძე, ვ. სააკაძე, მ. წერეთელი და სხვ. პროფესიული დაავადებების გავრცელება საქართველოში. - საქართველოს გარემოს ჰიგიენის ეროვნული პროგრამა. I ეროვნული კონფერენცია // შრომათა კრებული. - თბ.: 2001. - გვ. 225-230.
2. რ. კვერენჩილაძე, ვ. სააკაძე და სხვ. დასაქმებული მოსახლეობის ჯანმრთელობის დაცვის პრობლემები საქართველოში. - საქართველოს გარემოს ჰიგიენის ეროვნული პროგრამა. I ეროვნული კონფერენცია // შრომათა კრებული - თბ.: 2001. - გვ. 203-209.
3. საქართველოს მოსახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ. - ეროვნული მოხსენება. - თბ.; 2002.
4. საქართველოს ჯანმრთელობის დაცვის ეროვნული პოლიტიკა. - თბ.: 1999.
5. Матвеев П.Н. Гигиенические основы благоустройства метрополитенов. - М.: Медицина. - 1970. - 178 с.
6. Измеров Н.Ф. Актуальные проблемы медицины труда и промышленной экологии // Медицина труда и промышленная экология. - 1996. - N1. - С. 3-6.
7. Alli B.O. Fundamental principls of occupational health and safeti. // International Labour Office. - Geneva: 2001.
8. Basic Occupational Health Services (BOHS). Working paper for the joint // ILO/WHO. - Commitee on Occupational Health. - Geneva: 2003.
9. Global Strategi on Occupational Health for All. The way to the health and work // WHO. -Geneva: 1995.
10. Work and health country profiles of twenty-two European countries. - Eds. Rantanen J., Kauppinen T., Iehtinen S. et al. People and work research reports 52. - Helsinki: FIOH. - 2002.

#### SUMMARY

#### THE PRINCIPLES OF PROTECTION OF WORK AND WORKERS' HEALTH OF TBILISI METRO IN MODERN SOCIAL-ECONOMIC CONDITIONS

Tsimakuridze M., Bakradze L., Kverenchkhiladze R., Kvartskava M., Maisuradze E.

Department of Public Health, Tbilisi Medical State University

At the present stage of development of the country, at the time of total social-economical changes, providing the employed part of the population with safe work conditions and qualified health protection system plays an important role and it needs corresponding legislative basis. In the system of these measures the most important thing is organizing a comprehensive research with the aim of studying the work conditions and the state of health of workers engaged in national economy and working out complex sanitary actions.

The comprehensive research has manifested the unfavourable state of factors of work and industrial environment (mental and emotional exertion, high level of dustiness). This exerts a significant influence on the functional state of Tbilisi metro workers. Cardiovascular and nervous system pathologies are the main factors in the state of health. On the grounds of clinico-hygienic comparison they can be related to industrial conditional diseases.

On the basis of conducted the complex research recommendations about the improvement of work factors and the health state of Tbilisi metro workers (particularly those of organizational character) have been developed.

**Key words:** metro workers, health state, working factors, industrial conditional diseases.

#### РЕЗЮМЕ

#### ПРИНЦИПЫ ОХРАНЫ ТРУДА И ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ТБИЛИССКОГО МЕТРОПОЛИТЕНА В УСЛОВИЯХ НОВЫХ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ

Цимакуридзе М.П., Бакрадзе Л.Ш., Кверенчиладзе Р.Г., Кварцхавა М.Л., Майсурадзе Е.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общественного здравоохранения

На современном этапе развития страны в условиях коренного изменения социально-экономических отношений важным моментом является обеспечение занятого населения безопасными условиями труда и квалифицированной системой охраны здоровья, что требует соответствующего законодательного обеспечения. В комплексе этих мер ведущим является организация клинико-гигиенических исследований по изучению условий труда и состояния здоровья работников конкретного объекта народного хозяйства с разработкой комплексных оздоровительных мероприятий.

Комплексным исследованием установлено неблагоприятное состояние факторов трудового процесса и производственной среды (значительное нервно-эмоциональное напряжение, повышенный уровень запыленности), что оказывает влияние на функциональное состояние организма работников Тбилисского метрополитена. При клинко-функциональных исследованиях состояния здоровья рабочих Тбилисского метрополитена выявлен высокий уровень патологии сердечно-сосудистой и нервной систем, которые на

основе клинко-гигиенического сопоставления можно отнести к группе производственно обусловленных заболеваний. На основании проведенных исследований разработаны рекомендации по улучшению условий труда и состояния здоровья рабочих Тбилисского метрополитена, среди которых значимыми являются мероприятия организационного характера.

*Рецензент: д.м.н., проф. И.М. Мchedlishvili*

*Научная публикация*

## СОСТОЯНИЕ ПАРАМАГНИТНЫХ ЦЕНТРОВ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ, ОБЛУЧЕННЫХ НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ЛАЗЕРОМ

**Хараишвили Г.А., Гогелия А.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт экспериментальной и клинической медицины, отдел генетики*

Литературные данные [2] свидетельствуют о значимости свободных радикалов в молекулярных механизмах многих болезней и патологических процессов.

Известно, что терапевтические эффекты низкоинтенсивных лазеров основаны на активации окислительно-восстановительных процессов на клеточном и субклеточном уровнях. Интерес усиливается тем, что одним из первых фотоакцепторов лазерного луча - митохондрия со своей электронно-транспортной цепью является основным источником реактивных форм кислорода, основным объектом для токсического действия окислительных соединений [2]. Результатом этого воздействия является инактивация электронно-транспортной цепи митохондрии, ингибирование энергетического метаболизма, перекисное окисление липидов и окисление митохондриального и ядерного ДНК [9].

Исследователями, изучающими влияние лазерного излучения на окислительные процессы, выявлено изменение структуры и ферментативной активности митохондрий в зависимости от дозы облучения [6]. Процессы перекисного окисления также выявлены и при лазерной фотокоагуляции [5]. В экстракте роговицы кролика спустя 24 ч после лазерной фоторефрактерной кератектомии резко повысился уровень липидных перекисей [1]. Однако, существуют экспериментальные данные о том, что облучение кожи человека красным лазером (длина волны 694 нм) не вызывает интенсивной продукции свободных радикалов.

Целью данного исследования явилось определение влияния субмаксимальных доз низкоинтенсивного лазера на состояние парамагнитных центров крови.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на 30 белых нелинейных лабораторных мышах весом 20-30 гр. Мышей облучали инфракрасным лазером (длина волны 0,85 мкм, частота 140 Гц, мощность 70 мВт), контактным методом, в течение 5-и, 10-и и 15-и дней, экспозиция соответственно 10, 20 и 30 минут. Мышей забивали спустя 72 часа после последнего облучения. Для ЭПР - спектроскопического исследования кровь животных помещали в полиэтиленовые трубки диаметром 0,5 см, высотой 2 см и замораживали при температуре жидкого азота (-196°C). Для оценки количества оксида азота использовали "спин-метку" - диэтилдитиокарбамат натрия (SIGMA), 0,2 мл на 1 мл крови. ЭПР-спектры крови регистрировали на радиоспектрометре "РЭ 1307" при температуре жидкого азота. Полученные результаты сравнивали с данными контрольной группы (n=10). Данные исследования статистически обрабатывали методом t критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** ЭПР-спектроскопические исследования показали, что облучение животных субмаксимальной дозой инфракрасного лазера вызвало изменения интенсивности парамагнитных центров крови лабораторных мышей (таблица).



Таблица. Изменения парамагнитных центров крови при облучении инфракрасным низкоинтенсивным (0,85 мкм) лазером

	церуло-плазмин	Fe <sup>3+</sup> -трансферрин	Mn <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	MetHb	NO
облуч. гр. 5 сеансов эксп. 10 мин.	21,0±0,2 p>0,02	30,7±0,1 p>0,20	0,7±0,3 p<0,001	-	-	6,4±0,2 p>0,10
облуч. гр. 10 сеансов эксп. 20 мин.	20,7±0,2 p>0,10	32,17±0,06 p<0,001	-	-	-	8,5±0,15 p<0,001
облуч. гр. 15 сеансов эксп. 30 мин.	23,77±0,92 p<0,005	33,08±0,02 p<0,001	-	-	-	13,79±0,41 p<0,001
контроль	20,33±0,09	30,94±0,29	1,85±0,05	-	-	6,90±0,21

Из таблицы следует, что при лазерном облучении интенсивность ЭПР-сигнала церулоплазмина статистически достоверно меняется по сравнению с контрольными показателями. Незначительна динамика роста сигнала ЭПР Fe<sup>3+</sup>-трансферрина. Интенсивность сигнала ЭПР Mn<sup>2+</sup> по сравнению с контролем снизилась в группе животных с 5-дневным облучением, а в группах облученных в течение 10-и и 15-и дней этот сигнал не регистрируется.

Привлекает внимание изменение сигнала свободного NO. У мышей облученных в течение 10-и дней интенсивность этого сигнала в 1,3-раза выше, чем при 5-дневном облучении, а при 15-дневном облучении в 1,6-раза выше, чем при 10-дневном.

Известно, что лазерное облучение в здоровых клетках индуцирует фотоокислительные процессы [11], в основе механизма которых лежит возбуждение фоточувствительной молекулы (фотоакцептора), приводящее к изменениям редокс-активности цитохром С оксидазы и/или флавиновых компонентов респираторной цепи (например, NADH-дегидрогеназы). Это явление распространяется на другие ферментные комплексы и может оказать модулирующее воздействие на биохимические реакции не только в митохондриях, но и в организме в целом.

Известно, что церулоплазмин – это белок сыворотки крови, который характеризуется супероксиддисмутазной, пероксидазной и аминоксидазной активностью [3,4]. Кроме того, окисленный церулоплазмин окисляет железо и способствует его включению в апотрансферрин, тем самым, способствуя снижению содержания ионов Fe<sup>2+</sup> в сыворотке крови. Ионы Fe<sup>2+</sup> характеризуются высокой свободнорадикальной активностью. Они катализируют реакции типа Фентона и Хабер-Вейса и способствуют генерации гидроксилрадикалов. Как следует из результатов наших исследований, антиоксидантная способность крови (церулоплазмин и Fe<sup>3+</sup>-трансферрин) не меняется под действием лазерного облучения. Об этом свидетельствует и отсутствие в крови Fe<sup>2+</sup> ионов. Снижение сигнала Mn<sup>2+</sup>-содержащих комплек-

сов также является признаком активации Mn<sup>2+</sup>-содержащей супероксиддисмутазы и сохранения целостности мембранных структур.

Нами выявлено резкое повышение сигнала NO в ЭПР-спектре крови экспериментальных животных. Известно, что NO является метаболическим посредником – мессенджером в организме млекопитающих, который участвует в регуляции физиологических процессов. NO синтезируется NO-синтазой (NOS), которая превращает аминокислоту L-аргинин в цитрулин и NO. Факторами, определяющими интенсивность индукции самого NOS, являются тип повреждения, тип ткани, уровень экспрессии NOS, редокс-статус и характер повреждения ткани. Разные концентрации оксида азота на клеточном уровне характеризуются протекторным или токсическим действием. Цитотоксический эффект NO (в высоких концентрациях) состоит в ингибировании ключевых железо-серных ферментов – NADH-убихинон-оксидоредуктазы, NADH-сукцинат-оксидоредуктазы, аконитазы и т.д. Такая активность связана с реакцией между NO и железо-содержащими активными центрами ферментов. NO также действует на процесс транскрипции и трансляции. Часть оксида азота связывается с супероксидом с образованием пероксинитрита, который, в свою очередь, участвует в окислении липидов, белков и нуклеиновых кислот [10].

Полученные нами результаты совпадают с результатами ряда экспериментов [6,7], в которых описаны изменения редокс-статуса на фоне действия лазерного излучения.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что низкие дозы лазерного облучения (5 сеансов по 10 мин. и 10 сеансов по 20 мин.) вызывают повышение антиоксидантного потенциала крови, субмаксимальные же дозы лазерного облучения (15 сеансов по 30 минут) способствуют интенсификации свободнорадикального окисления и значительному увеличению содержания NO.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Claude J., Giasson D.D., Bleau G., Brunette I. Short-term oxidative status of lens and aqueous humor after excimer laser photorefractive keratectomy // J. of Refr. Surg. - 1999. - vol. 15.
2. Cuzzocrea S., Riley D.P., Caput A.P., Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological Approach in shock, inflammation, and ischemia. Reperfusion injury // J. pharmacological Reviews. - 2001. - vol. 53. - Issue 1. - P. 135-159.
3. Frieden E. Ceruloplasmin: a multifunctional metalloprotein of vertebrate plasma. - Metal ions in biological systems. - Ed. Siegal H. - NY. - Basel: Marcel Dekker Inc. - 1982. - P. 1-27-142.
4. Gutteridge J.M.C. Antioxidant properties of caeruloplasmin towards iron and copper-dependent oxygen radical formation // FEBS Lett. - 1983. - N 57(1). - P. 37-40.
5. Jennings P.E., MacEwen C.J., Fallon T.J., Scott N., Haining W.M., Belch J.J. Oxidative effects of laser photocoagulation // Free Radic. Biol. Med. - 1991. - N 11(3). - P. 327-30.
6. Karu T., Kolyakov S., Pyatibrat L. Irradiation with diode at 820 nm induces changes in circular dichroism spectra (250-780 nm) of living cells // IEEE J. Selected Topics in Quantum Electronics. - 2001 - N 7(6). - P. 976-981.
7. Karu T., Afanaseyeva N., Kolyakov S. et al. Changes in absorbance of monolayer of living cells induced by laser radiation at 633, 670 and 840 nm // IEEE J. Selected Topics in Quantum Electronics. - 2001. - N 7(6). - P. 982-988.
8. Mayas P. // In: Harpers biochemistry. - 24<sup>ed</sup>. - USA. - 1996.
9. Marnett L.J., Plastars J.P. Endogenous DNA damage and mutation // Trends Genet. - 2001. - N 17(4). - P. 214-21.
10. Routledge M.N., Wink D.A., Keefer L.K., Dipple A. DNA sequence changes induced by two nitric oxide donor drugs in the supF assay // Chem. Res. Toxicol. - 1994. - N7. - P. 628-632.
11. Dube A., Gupta P.K., Bharti S. Redox absorbance changes of the respiratory chain components of E. coli following He-Ne Laser irradiation // Lasers Life Sci. - 1997. - N7. - P. 173-180.

## SUMMARY

### CHANGES OF BLOOD PARAMAGNETIC CENTRES OF ANIMALS IRRADIATED WITH LOW-INTENSITY LASER

**Kharaishvili G., Gogelia A.**

*Department of Genetics, Experimental and Clinical Research Institute, Tbilisi State Medical University*

Therapeutic effects of lasers are based on activation of oxidative process on cellular and subcellular levels. The first photoacceptor of laser beam being mitochondria, which simultaneously represents the source of oxidation products as well as their target and thus, laser exposure can cause numerical effects: inactivation of electron chain components of mitochondria, energy metabolism inhibition, oxidation of lipids and DNA molecule.

The aim of the given work is to investigate the influence of submaximal doses of infrared (0,85 mkm) low-intensity laser on the activity of oxidative processes in laboratory mice blood, which are reflected on the state of paramagnetic centers. For this purpose the condition of blood paramagnetic centers (caeruloplasmin, Fe<sup>3+</sup>-transferin, Fe<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, MetHb and NO) has been studied.

Results imply that irradiation of mice blood with submaximal doses of low-intensity laser causes the activation of oxidative process, but those changes do not lead to impairment of blood antioxidant features.

**Key words:** low-intensity laser, oxidation, blood paramagnetic centers.

## РЕЗЮМЕ

### СОСТОЯНИЕ ПАРАМАГНИТНЫХ ЦЕНТРОВ В КРОВИ ЖИВОТНЫХ, ОБЛУЧЕННЫХ НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ЛАЗЕРОМ

**Хараишвили Г.А., Гогелия А.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт экспериментальной и клинической медицины, отдел генетики*

Терапевтические эффекты низкоинтенсивных лазеров основаны на активации окислительно-восстановительных процессов на клеточном и субклеточном уровнях. Один из первых фотоакцепторов лазерного луча - митохондрия является основным источником и объектом для токсического действия окислительных соединений. Результатом этого воздействия является инактивация электронно-транспортных компонентов митохондрии, ингибирование энергетического метаболизма, перекисное окисление липидов и окисление молекул ДНК.

Целью данного исследования является определение влияния субмаксимальных доз низкоинтенсивного инфракрасного (0,85 мкм) лазера на состояние окислительных процессов в крови, что отражается в изменениях парамагнитных центров (церулоплазмينا, Fe<sup>3+</sup>-трансферрина, Fe<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, MetHb и NO).

Результаты показали, что облучение крови лабораторных мышей субмаксимальной дозой инфракрасного низкоинтенсивного лазера вызывает активацию свободнорадикального окисления и интенсификацию образования NO.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

## ANTI-AGING PEPTIDE BIOREGULATORS INDUCE REACTIVATION OF CHROMATIN

Lezhava<sup>1</sup> T., Monaselidze<sup>3</sup> J., Kadotani<sup>2</sup> T., Dvalishvili<sup>1</sup> N., Buadze<sup>1</sup> T.

<sup>1</sup>Tbilisi State University; <sup>2</sup>The Kadotani Medical Research Foundation, Japan; <sup>3</sup>Institute of Physics, Georgia

Aging is defined as a manifestation of complex changes in genetic processes that lead to the gradual functional disorders giving rise to senile diseases resulting in inevitable death of an organism. Hence it appears necessary to invent new medical preparations destined for slowing down “the biological clock” and preventing senile pathologies. A special interest is paid to peptide bioregulators - preparations of a new type (epitalon, livagen, vilon), which are successfully applied in gerontological and geriatric practice. As a result, peptide bioregulators decrease the risk of premature aging, have an antitumor activity and stimulate functioning of immune system regulated through the genes in chromatin domains [1].

It is well established that chromatin is composed of distinct functional domains. We'd like to remind the reader that shortly after mitosis, chromosomal domains decondense and are repositioned in the nucleus, where they are designated as either euchromatin or heterochromatin. Heterochromatin represents the chromatin that remains condensed throughout the cell cycle except during its replication, which occurs in late S phase. Heterochromatin includes constitutive heterochromatin, that is almost entirely composed of noncoding, tandemly repeated, satellite DNA sequences (on metaphase chromosomes are designated C- bands and are mostly localized at or adjacent to centromeric regions) and facultative heterochromatin (heterochromatinized chromosome region), that mainly consists of “closed” potentially transcribable genes. Euchromatin, decondensed chromatin regions early replicate and are actively transcribed in almost all cells [2].

That presence of “active genes” is not enough for transcription, but existence of “active chromatin” is necessary [3]. It has been suggested, that progressive heterochromatinization - condensation of eu- and heterochromatic regions of chromosomes accompanied by gene inactivation occur with aging [4,5].

In this view, we considered it urgent to determine whether the system of chromatin domains in cultured lymphocytes from old persons undergo changes when exposed to the peptide bioregulators - Epitalon, Livagen, Vilon. In particular, our aim was to study the variability of the levels of chromatin decondensation (deheterochromatinization) in: total heterochromatin; nucleolus organizer regions (activating the synthetic processes); structural heterochromatin; and facultative heterochromatin (condensed euchromatin).

**Material and methods.** We studied donor chromosomes in 190 lymphocyte cultures obtained from 95 healthy subjects of 75-88 years of age and 50 cultures from 25 young subjects of 26-35 years of age. Two cultures (intact and bioregulator-treated) from each donor were studied to compare the indices of the affected cultures to their own control values. Bioregulators were introduced into the lymphocyte cultures at concentrations of 0,005 – 0,01 mg/ml, which had no mutagenic effect. The Institute of bioregulation and gerontology, St. Petersburg, Russia, kindly provided the bioregulators epitalon, livagen, vilon. The Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia, kindly provided the bioregulators epitalon, livagen, vilon.

**Differential Scanning Microcalorimetry.** The method of DSM allows observing conformational changes in heterochromatin (structural and facultative) fractions directly inside the cell. The measurements were carried out on differential scanning microcalorimeter with sensitivity of  $10^{-7}$  cal/sec, the temperature range of measurements - 20-150°C, scanning rate-35 K/hr, measuring vessel volume- 0,3ml (6-8).

The analysis of numerous experimental data on thermal denaturation of the nuclear chromatin and the chromatin in solution showed that membranes, cytoplasmic structures and nuclear proteins denatured within the temperature range - 40-70°C, while the chromatin denatured at about 60°, 76°, 88° and 105°C [8,9].

Activity of ribosomal genes was assessed according to Ag-staining intensity and the frequency of acrocentric chromosome associations by the methods described before [10]. The probability of argentophilic NORs and the frequency of entering satellite associations by acrocentric chromosomes in intact or bioregulator-treated cultures were tested by comparison of two binomials .

**Polymorphism of structural C-heterochromatin.** Exhibition of structural C-heterochromatin was performed using the method of Fernandez et al [11]. The system of classification was used for comparative analysis of C-stained chromosomes in intact and bioregulator-treated cells. The C-segments of chromosomes 1, 9 and 16 were compared to the short arm of chromosome 16. According to this system of classification results were distributed to 5 variants: a, b, c, d and e. The  $\chi^2$  value was calculated by Zaks' formula [12].

Variability of facultative heterochromatin was evaluated based on the frequency of sister chromatid exchanges (SCEs). Short term lymphocyte cultures were used for differential staining of sister chromatids in metaphases obtained from lymphocyte cultures (intact and bioregulators-treated) for old donors. The equal concentrations of 5-bromodeoxyuridine (BrdU – 7,7 mcg/ml) was used (Lezhava, 2001a) for all cultures. Chromosomes were stained without fluorochromes [10].

**Results and their discussion.** Denaturation of Total Heterochromatin. Heat absorption curves, corresponding to denaturation processes in PHA-unstimulated intact leukocytes cultures and peptide bioregulators-treated cultures (Epitalon, Livagen, Vilon) showed rather complex profiles. It was mentioned that chromatin inside the nuclei denatures at the temperatures about 60°C, 76°C, 88°C, and 105°C [8,9]. Therefore, we assumed that the endotherms I, II, III corresponded to the denaturation of chromatin inside lymphocytes. Adding of peptide bioregulators to the leukocyte culture caused alterations in profiles of the heat absorption curves. In particular, adding of the peptide bioregulator vilon (fig. 1) [12] shifted endotherms II and III to lower temperatures by 2.90 and 1.00 C accordingly. Besides, the heat redistribution was observed within stages II and III; at stage II the heat increased, but at stage III it went down. Based on previous data [8,9], we suggested that stage II of endotherm transition was related to unfolding of 10 nm and 30 nm fibers, and stage III – to unfolding of the loops consisting of 30 nm fibers attached to the nuclear matrix.

The results indicated that the treatment of cells with Vilon induced heat redistribution between stages II and III, that should be attributed to the partial (deheterochromatinization) decondensation of loops up to the 30 nm fibers. The similar picture could be seen while analyzing the heat absorption curves for bioregulators epitalon, livagen and anticancer drugs effect, i.e. in this case endotherms II, III and IV were shifted to lower temperatures as well [13,14].

Thus, we can draw the conclusion that peptide bioregulators Epitalon, Livagen, Vilon unfold the highest levels of chromatin organization, i.e. deheterochromatinize total (facultative and structural) chromatin in intact cells of old individuals (table).

**Transcriptional Activity of Ribosomal Genes.** It was detected by the method of differential staining (Ag-banding) that human ribosomal genes are localized in secondary constrictions (Nucleolus Organizer Regions, NORs) - in satellite stalks. The ribosomal genes take part in one of key cellular processes - the protein synthesis. It was revealed, that silver staining is characteristic only for the NOR intensively functioning at a previous interphase, and

the staining intensity corresponds to the intensity of its functioning [4].

The ability of acrocentric chromosomes to be connected - to form associations, is determined by the presence of two chromatid satellite stalks [10]. The associative activity of the strands positively correlates with the intensity of Ag-staining that, in its turn, depends on the activity of the ribosomal genes located in NORs. The absence of satellite stalks or silver staining (caused by condensation of stalks) also testifies to inactivation of ribosomal genes [15].

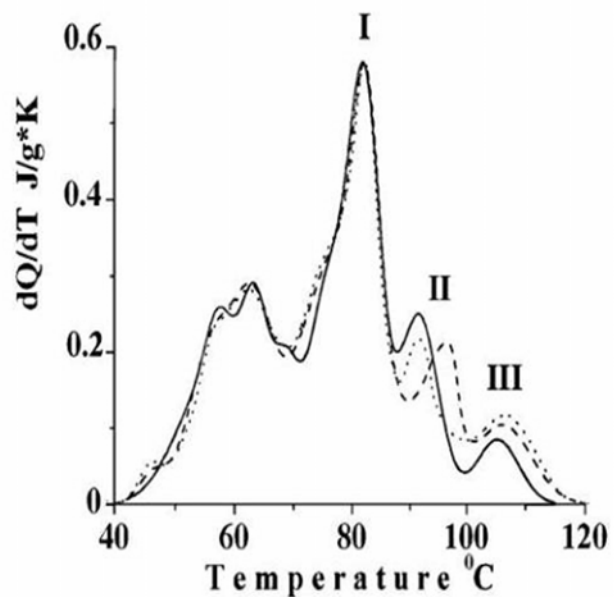


Fig. 1. Chromatin heat absorption capacities in lymphocyte cultures - - - from old donors; — Vilon-treated lymphocyte cultures from old donors; .... from young donors

The data obtained from the analysis of Ag-positive NORs in intact and treated with bioregulators cultured lymphocytes derived from old donors are given in Table. It was shown, that all bioregulators strongly increased the amount of Ag-positive NORs in all acrocentric chromosomes either involved in associations or not in comparison with intact cells ( $p < 0,001$ ). In particular, the number of Ag-positive NORs of acrocentric chromosomes, involved in associations corresponded to 2,32 per Epitalon-treated cell, 2,49 per Livagen-treated cell, 2,39 per vilon-treated (fig. 2). Cell that is significantly higher than the corresponding index for intact cultures (table). All the bioregulators also stimulate of associative activity of acrocentric chromosomes. The frequency of bioregulator-treated cells of aged individuals containing associations reliably exceeds the control value for intact cultures ( $p < 0,001$ ). It should be noted, that all the bioregulators caused equal increase of all types of associations-DD, DG and GG.

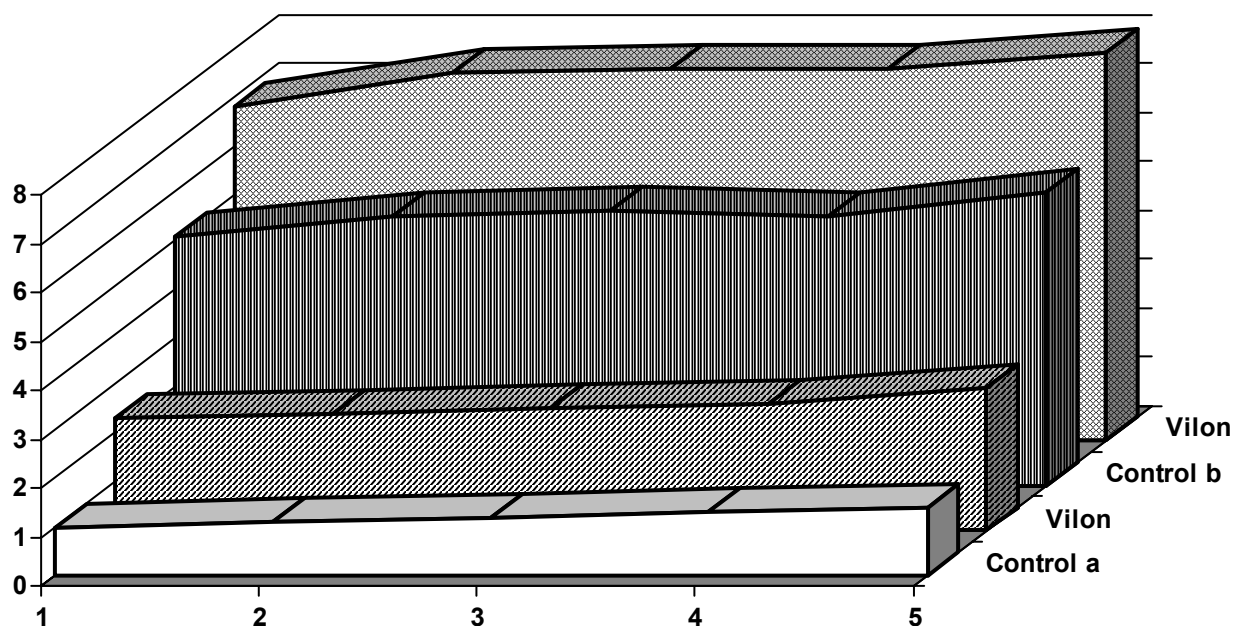


Fig. 2. Frequency of acrocentric chromosome associations and Ag-positive NORs in Vilon-treated lymphocyte cultures of aged individuals. a - frequency of acrocentric chromosome associations in Vilon-treated lymphocytes and control cultures; b - frequency of Ag-positive NORs in Vilon-treated lymphocytes and control cultures. On X axes – studied individuals. On Y axes – %

Table. Influence of peptide bioregulators (epitalon, livagen, vilon) on reactivation of chromatin from old people

Experimental conditions	Association of acrocentric chromosomes per cell	Facultative heterochromatin (SCE per cell)	Total heterochromatin	Structural heterochromatin (C-bands)		
				Chromosomes		
				1	9	16
Control (20-40 yr.)	1,33±0,06	7,7±0,4	Stable conditions	Stable condition	Stable condition	Stable condition
Control (75-88 yr.)	1,17±0,05	5,9±0,2	Heterochromatinized	Heterochromatinized	Stable condition	Stable condition
Epitalon	2,32±0,12	8,4±0,5	Deheterochromatinized	Deheterochromatinized	Deheterochromatinized	Stable condition
Livagen	2,49±0,14	9,2±0,4	Deheterochromatinized	Deheterochromatinized	Deheterochromatinized	Stable condition
Vilon	2,39±0,11	9,9±0,6	Deheterochromatinized	Heterochromatinized	Stable condition	Stable condition

Our results are in accordance with the previous data. In particular, hormones, various growth factors and chemicals induce chromosome decondensation (in old age as well) resulting in increased transcriptional activity of nucleolar organizers [12-14]. It was established, that the frequencies of Ag-positive NORs and associations depended on the degree of condensation (heterochromatinization) of satellite strands. The chromosomes of D and G groups with well-defined decondensed satellite stalks show strong tendency to form associations [4]. Our data support this statement.

An increase in amount and size of Ag-positive NORs, as

well as in number of acrocentric chromosomes involved in associations, in the cultures obtained from old individuals treated with bioregulators indicated deheterochromatinization of satellite stalks, as compared to control values. This could lead to the intensification of protein synthesis due to the activation of ribosomal genes in aged individuals.

Heteromorphism of Structural C-Heterochromatin. The data on heteromorphism of structural heterochromatin (C-segments) in intact and bioregulators-treated (epitalon, livagen, vilon) lymphocytes of old individuals for chromosomes 1, 9 and 16 are presented separately in table.



The data reflecting variability of large (d and e) and small (a and b) C-segment variant frequencies in separate chromosomes appeared to be unequal for each of the 3 tested bioregulators (epitalon, livagen, vilon). In particular, chromosomes 1 and 9 appeared to be heteromorphic in Epitalon and Livagen treated cells. The rate of heteromorphism (the decrease of large bands in size) for appointed chromosomes was significant ( $p < 0,01$ ). The difference from the control indices was not noticed for chromosome 16 ( $p > 0,05$ ).

As for Vilon-treated cells (table), large and small C-segment variants for chromosomes 1, 9 and 16 were registered with approximately the same frequency in intact cells – differences between the indices compared were not significant ( $p < 0,05$ ). It should be noted, that the distribution of C-segment variants for chromosome 1, 9 and 16 remained stable and did not differ from those corresponding intact cells ( $\chi^2_4 = 4,99$ ,  $p > 0,05$ ,  $\chi^2_3 = 3,03$ ,  $p > 0,05$ ,  $\chi^2_2 = 1,07$ ,  $p < 0,05$  – for chromosome 1, 9 and 16 respectively).

The previous data showed that chromosomes 1 and 9 were characterized by the expressed variability of absolute and relative size of C-heterochromatin in some pathologies and when treated with chemicals, whereas the distribution of heterochromatin C-segment variants for chromosome 16 remained stable ( $p < 0,001$ ) [16].

According to the data obtained, bioregulators-treated lymphocytes promote decrease of C-bands size in chromosomes 1 and 9 (epitalon, livagen), that indicates decondensation (deheterochromatinization) of structural heterochromatin.

Variability of Facultative Heterochromatin (Condensed Euchromatin Regions) Based on SCE Test. The effect of bioregulators (epitalon, livagen, vilon) on SCE frequency in lymphocyte cultures of aged individuals is presented in table. All the bioregulators studied caused an increase in SCE frequency in old people cells (table). The difference between two age groups: old individuals and control one was significant for all variants ( $p < 0,001$ ).

To reveal the chromosomes responsible for increase of average SCEs, the evaluation of SCE distribution over chromosome groups was performed. The analysis showed that Livagen and Vilon induced equal increase of SCE in A, C, D, E and G groups having statistically reliable character. No difference between the SCE indices was observed for chromosomes of B and F groups - the effect of Vilon was not significant ( $p > 0,05$ ). Epitalon induced a significant increase in SCE counts in A, C, D and G chromosome groups with statistic relevance. No difference between SCE indices was observed for chromosomes of B, E and F groups, i.e. the effect of Epitalon was not significant. These data show the selective character of each tested bioregulator on certain chromosomes.

Thus, we can conclude that peptide bioregulators, due to their ability to decondensate chromatin, promoted the release of genes repressed owing to the age-related heterochromatinization of euchromatin regions.

The results obtained show that peptide bioregulators epitalon, livagen and vilon significantly induce reactivation, deheterochromatinization of chromatin in lymphocyte cultures of aged individuals in comparison with control.

It was revealed that the number of chromosomes with silver-stained NORs and the frequency of associations formed by Ag-positive satellite stalks of chromatids increased in old age. These parameters are known to be positively correlated, they are genetically determined, and reflect nucleolus organizing activity [17]. Some results about age-dependent increase of age-positive NORs, frequency of acrocentric chromosome associations and activity of ribosomal cistrons have been reported [16]. Our data are compatible with these findings.

The treatment of cells with peptide bioregulators epitalon, livagen and vilon induced heat redistribution between the stages II and III, which was connected with partial decondensation - deheterochromatinization of loop up to 30 nm fibers.

However, insignificant dissimilarities in C-bands of chromosomes 1, 9 and 16 were observed while studying the preparations. While Epitalon and Livagen stimulated deheterochromatinization of structural heterochromatin in chromosomes 1 and 9 (variability of chromosomes 1 and 9 in pathologies corresponds to previous data – (18), Vilon could not induce changes in the size of C-heterochromatic regions of chromosomes 1 and 9, indicating stability of structural C-heterochromatin.

The influence of the tested bioregulators on SCE frequency in certain groups of chromosomes was of different character. In particular, increase in the exchange numbers for A, B, C, D, E and G chromosome groups was induced by livagen and vilon. Epitalon stimulated increase in the exchange number for A, B, D and G chromosome groups. These data indicate different effect of each of the tested bioregulators on specific chromosomes.

According to the data published elsewhere, the processes of sister chromatid exchange did not occur in heterochromatin or heterochromatinized chromosome regions [19]. In this view, the peptide bioregulators Epitalon, Livagen and Vilon promoted increase in the incidence of SCEs indicating deheterochromatinization (decondensation) of euchromatic regions heterochromatinized with age.

Consequently, the obtained results demonstrated that peptide bioregulators Epitalon, Livagen and Vilon induced activation of chromatin due to their ability to mod-



ify the heterochromatin and heterochromatinized (facultative heterochromatin) chromosome regions in cells of old individuals.

## REFERENCE

1. Khavinson V.Kh. Peptids and Ageing // Neuroendocrinol. Lett. – 2002. - 23 (suppl. 3). – P.144.
2. Cremer T., Kreth G., Koester H., et al. Chromosome territories, interchromatin domain compartment, and nuclear matrix: an integrated view of the functional nuclear architecture // Crit. Rev. Eucaryot Gene Expr. – 2000. - N12. – P. 179-212.
3. Claussen U., Michel S., Muhlig P. et al. Demystifying chromosome preparation and the implications for the concept of chromosome condensation during mitosis // Cytogenet. Genome Res. – 2002. - N98. – P. 136-146.
4. Lezhava T. Chromosome and aging: genetic conception of aging // Biogerontology. – 2001. – vol. 2. - N4. – P. 253-260.
5. Lezhava T. Human chromosome functional characteristics and aging // Adv. Gerontol. – 2001. - N8. – P. 34-43.
6. Monaselidze J., Chanchalashvili Z., Mgeladze G., et al. Thermal properties of intact nucleoproteids // J. Pol. Sci. – 1981 - N69. – P. 17-20.
7. Lezhava T., Monaselidze J., Chanchalashvili Z., et al. Study of condensed euchromatin level in extreme old age by differential scanning calorimetry // Bull. Acad. Sci. of Georgia. – 1993. - N19. – P. 334-337.
8. Cardellini E., Cinelli S., Gianfranceschi G. et al. Differential scanning calorimetry of chromatin at different levels of condensation // Mol. Biol. Rep. – 2000. – vol. 27. - N3. – P. 175-180.
9. Cavazza B., Bizzolaro G., Lazzarini G., et al. Thermodynamics of condensation of nuclear chromatin. A differential scanning calorimetry of the salt dependent structural transitions // Biochemistry. – 1991. – vol. 30. - N37. – P. 9060-9070.
10. Lezhava T. Chromosome in very senile age: 80 years and over. - M.: "Nauka". – 1999. – P. 256.
11. Fernandez R., Barragan M., Ballejos M. et al., New C-band protocol by heat denaturation in the presence of formamide // Hereditas. – 2002. - N137. – P. 145-148.
12. Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J., et al. Bioregulator Vion-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people // Biogerontology. – 2004. - N4. – P. 73-79.
13. Khavinson V., Lezhava T., Monaselidze J., et al. Effect of Livagen on chromatin in lymphocytes from old people // Bull Exp. Biol. Med. – 2002. – vol. 134. - N4. – P. 389-392.
14. Khavinson V., Lezhava T., Monaselidze J., et al. Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // Neuroendocrinology letters. – 2003. - N24. - N5. – P. 329-333.
15. Treere D. Ag-NOR staining and quantification // Micron. – 2000. - N31. – P. 127-131.
16. Lezhava T., Bablishvili N. Reactivation of heterochromatin induced by sodium hydrophosphate at the old age // Proc. Georg. Acad. Sci. Biol. – 2003. - Ser. B. – vol. 1. - N1-2. – P. 1-5.
17. Kadotani Ts., Watanabe Y., Kadotani T. Chromosome study in aging // Int. J. Human Genet. – 2002. –vol. 2. - N1. – P. 5-9.
18. Podugolnikova O., Korostelev A. The quantitative analysis of polymorphism on human chromosome 1, 9, 16 and Y // Hum. Genet. – 1980. – vol. 54. - N2. – P. 163-169.
19. Lobov I., Podgornaya O. The role of the nuclear matrix proteins in heterochromatin assembly // Cytol. (Russ.). -1999. - N41. – P. 562-573.

## SUMMARY

### ANTI-AGING PEPTIDE BIOREGULATORS INDUCE REACTIVATION OF CHROMATIN

Lezhava<sup>1</sup> T., Monaselidze<sup>3</sup> J., Kadotani<sup>2</sup> T., Dvalishvili<sup>1</sup> N., Buadze<sup>1</sup> T.

<sup>1</sup>Tbilisi State University; <sup>2</sup>The Kadotani Medical Research Foundation, Japan; <sup>3</sup>Institute of Physics, Georgia

The effect of synthetic peptide bioregulators (Epitalon, Livagen and Vilon) on structural and facultative heterochromatin of cultured lymphocytes have been studied among old (75-88yr.) people.

The data obtained indicate that epitalon, livagen and vilon: 1) activate synthetic processes, caused by reactivation of ribosomal genes as a result of deheterochromatinization (decondensation) of nucleolus organizer regions; 2) induce unrolling (deheterochromatinization) of total heterochromatin; 3) release genes repressed by heterochromatinization (condensation) of euchromatic regions forming facultative heterochromatin; 4) epitalon and livagen induce deheterochromatinization (decondensation) of pericentromeric structural heterochromatin of the chromosomes 1 and 9. However, vilon does not induce deheterochromatinization of pericentromeric structural heterochromatin.

These results indicate that peptide bioregulators Epitalon, Livagen and Vilon cause activation (deheterochromatinization) of chromatin in lymphocytes of old individuals.

**Key words:** chromosome, differential scanning microcalorimetry, heterochromatin, heterochromatinization, nucleolus organizer regions - NOR, peptide bioregulators, sister chromatid exchanges - SCEs.

## РЕЗЮМЕ

### РЕАКТИВАЦИЯ ХРОМАТИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫХ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

Лежава<sup>1</sup> Т.А., Монаселидзе<sup>3</sup> Дж.Г., Кадотани<sup>2</sup> Т., Двалишвили<sup>1</sup> Н.А., Буадзе<sup>1</sup> Т.Ж.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный университет; <sup>2</sup>Институт медицинских исследований, Япония; <sup>3</sup>Институт физики, Грузия

Изучен эффект воздействия синтетических пептидных биорегуляторов (эпиталона, ливагена и вилон) на структурный и факультативный гетерохроматин культивируемых лимфоцитов у лиц в возрасте 75-88 лет. Полученные результаты указывают, что эпиталон, ливаген и вилон: активируют синтетические процессы в результате реактивации рибосомных генов путем дегетерохроматинизации ядрышкообразующих районов; раскручивают-дегетерохроматинизируют общий гетерохроматин; дегетерохроматинизируют репрессированный эухроматин (факультативный гетерохроматин); эпиталон и ливаген индуцируют дегетерохроматинизацию перичентромерного структурного гетерохроматина хромосом 1 и 9; вилон, подобного действия не оказывает.

Рецензент: д.б.н., проф. А.Т. Шатиришвили

## TREATMENT OF TOXIC LIVER DAMAGE BY ANTIHEPATOCYTOTOXIC SERUM

Topuria D., Didava G., Lobdjanidze N., Sujashvili L.

*Departments of Anesthesiology, Reanimatology and Toxicology;  
Pathology and Clinical Anatomy; Georgian State Medical Academy*

It is well known that chemical and bacteriological agents act in an organism mainly through lungs with air or through digestive system together with water and food. Furthermore the possibility of chemical poison gases entry in an organism through skin is not excluded [1,7]. The reason of liver damage is the entrance of chemical and bacteriological agents penetrating into organism through alimentary tract in liver. Thus it is the first organ on the way of xenobiotic, resorbing in internal environments of an organism. On the other hand, liver is a basic organ responsible for a metabolism of alien substances. Liver pathology of chemical etiology can be classified as cytotoxic and cholestatic. Irrespective of the acting factor the limited quantity of pathological reactions occurs, among which major are: steatosis, necrosis, cholestasis, fibrosis (cirrhosis), and carcinogenesis. Cytotoxic damage of the liver is shown by necrosis, steatosis, and carcinogenesis [10]. Cholestatic damage is accompanied by abnormality of bile secretion and development of jaundice. As a rule toxic hepatopathies have mixed character. In most cases liver toxic damage is complicated by acute liver failure. Acute liver failure (ALF) is a broad term that refers to both fulminant hepatic failure (FHF) and subfulminant hepatic failure (or late-onset hepatic failure). The latter term is reserved for patients with liver disease for up to 26 weeks prior to the development of hepatic encephalopathy. Some patients with previously unrecognized chronic liver disease decompensate and present with liver failure; although this technically is not FHF, discerning this at the time of presentation may not be possible (eg, Wilson disease). Altered mental status (hepatic encephalopathy) and coagulopathy in the setting of an acute hepatic disease define acute liver failure [8]. The term "fulminant hepatic failure" is generally applied to patients in whom hepatic encephalopathy develops within 8 weeks of the onset of illness, whereas "subfulminant hepatic failure" is used to describe a minority of patients in whom hepatic encephalopathy develops after a longer illness, up to 26 weeks in duration (also called late-onset hepatic failure) [1]. "Acute liver failure" is used as the most suitable umbrella term, since it encompasses all these clinical presentations. Acute liver failure is uncommon but not rare; approximately 2000 cases occur annually in the United States, with a mortality approaching 80 percent. In most instances, massive necrosis of hepatocytes occurs; however, hepatocellular failure without necrosis is characteristic of fatty liver of pregnancy and Reye's syndrome, suggesting that the actual death of cells is not a universal or essential fea-

ture. Regardless of the inciting event, the typical pathological picture is that of coagulative necrosis throughout the hepatic lobule and certain conditions, such as injury induced by organic solvents or acetaminophen poisoning, affect the centrilobular region [2]. By contrast, acute fatty liver is characterized by the accumulation of microvesicular fat in intact cells and which differs from the large-droplet fat present in the typical patient with fatty metamorphosis associated with alcohol ingestion or poorly controlled diabetes [9].

*Causes of acute liver failure.* Viral hepatitis and drug-induced liver injury account for most cases of acute liver failure, but there are great differences in incidence among countries. For example, acetaminophen poisoning with suicidal intent is the cause of most cases in the United Kingdom but is relatively rare elsewhere. Variations in incidence among countries reflect in part the types of hepatitis viruses extant and differences in their severity [3]. It is important to determine the cause as carefully as possible, since the prognosis and the use of antidotes for certain forms of acute liver failure depend on the identification of the inciting agent. Drugs and toxins: The fluorinated hydrocarbons trichloroethylene, carbon tetrachloride CCL<sub>4</sub> and tetrachloroethane produce hepatic and renal injury, most commonly in people who sniff glue or those exposed to industrial cleaning solvents. *Amanita phalloides*, the death-cap mushroom, causes a substantial number of deaths annually among amateur mushroom gatherers in France and California. Hepatic failure is preceded by muscarinic effects, such as profuse sweating, vomiting, and diarrhea. Early identification is helpful, since antidotes (penicillin, silybin, or both) can be given. Successful liver transplantation for mushroom poisoning has been performed. Other than these direct toxins, drugs that cause liver injury can be divided into two categories: predictable and idiosyncratic. Acetaminophen (paracetamol) is representative of the predictably toxic group and remains the most common suicidal agent in the United Kingdom, despite the availability of the antidote, acetylcysteine. Depletion of glutathione enhances the toxic effect, and therefore sulfhydryl donors such as acetylcysteine, which replenish glutathione, limit hepatic damage. They are available for intravenous administration in the United Kingdom and as an oral preparation in the United States [4,6]. It is best to give acetylcysteine early, but the question is frequently asked, How late is too late? Many patients appear to ben-

efit even when acetylcysteine is given 36 hours after the ingestion of acetaminophen. Acetaminophen toxicity is dose-dependent, but its effect is exaggerated by starvation, drugs that induce its cytochrome P-450 isoenzyme, and particularly alcohol. This potentiation is most pronounced in alcoholics or binge drinkers taking acetaminophen in therapeutic doses without suicidal intent, in what is termed a “therapeutic misadventure”. Extraordinarily high aminotransferase levels are observed, with values typically exceeding 4000 U per liter and often exceeding 10,000 U per liter. The case fatality rate for this syndrome may be lower than that observed in suicidal acetaminophen ingestion but is at least 20 percent in most reviews. Although accurate statistics are not available, the incidence of this relatively new entity appears to be on the rise, and it may be the most frequent single cause of acute liver failure in the United States in 1993 [5]. In the past two years, the combination of alcohol and acetaminophen accounted for two thirds of the cases of acute liver failure seen at Parkland Hospital in Dallas (unpublished data). Many other drugs produce rare catastrophic insults to hepatocytes that are considered to be idiosyncratic reactions. In some cases, such as those due to halothane, sulfonamides, and phenytoin, hypersensitivity plays a part. For studying ALF pathogenesis. The objective of present research proposal is to define suitable method in liver toxic damage treatment. We consider that liver changes occurred in case of toxic damage can be reversed by administration of antihepatocytotoxic serum which developed by us. For this purpose we are going to induce liver toxic damage in the Wister line and investigate the liver regeneration cellular mechanisms after administration of antihepatocytotoxic serum. ihepatocytotoxic serum which developed by us.ethod in liver toxic damage toration, normalization.

**Materials and methods.** Animals; Adult male 80 Wistar line rats (200-250g.), were obtained from central research laboratory of the State Medical University (Tbilisi, Georgia), animals were housed in climate-controlled (22C) room, under a 12 hour light-dark cycle and given tap water and stan-



Fig. 1. Biochemical values before and after treatment

dard laboratory rat chow ad libitum. All surgical preparations and euthanasia were performed under general (ether) anaesthesia, using sterile surgical technique.

Our interest in those experimental models was concluded investigation of hepatic progenitor cells (HPCs), as we know fully differentiated cells in adult mammals are generally considered to be nonproliferative or have a very limited capacity for proliferation. Mature adult hepatocytes are a well-known exception, because they have tremendous proliferative potential in response to liver mass loss. During the liver regeneration following classic partial hepatectomy, it has been shown that 70% to 90% of the hepatocytes undergo at least one round cell division.

Animals were divided into four equal groups. In I group animals (n=20) we was modelling acute liver failure by injections of 0.5 ml of 40% hepatotoxic agent CCL4 by nasogastric tube, in II group (n=20) we made liver,s 70% hepatectomy, III group animals (n=20) with toxic liver failure were served as control group, IV group (n=20) consisted with animals which had (ALF)

Half of them (n=10) have toxic liver injury, and in half (n=10) was present with performed 70% hepatectomy and these animals were served as donors, of (HPCs).

We made antihepatocytotoxic serum from hepatic progenitor cells, which were obtained from IV group animals, and start treatment of I and II groups, by intraperitoneal injections of 1ml of antihepatocytotoxic serum during 4 days, at the fifth day livers were harvested, fixed overnight in 10% neutral-buffered formalin, and processed for paraffin-embedding, sectioninig and histological evaluation also for electron microscopy studies (pic. 1). Sections of paraffin-embedding liver tissue were stained with hematoxylin-eosin (pic. 2). Evaluation of liver’s biochemical markers, after treatment by antihepatocytotoxic serum was performed as follows: blood was collected by cardiac puncture of isoflurane-anesthetized animals of I and II groups at various times after treatment (fig. 1-3).



Fig. 2. Biochemical values before and after treatment



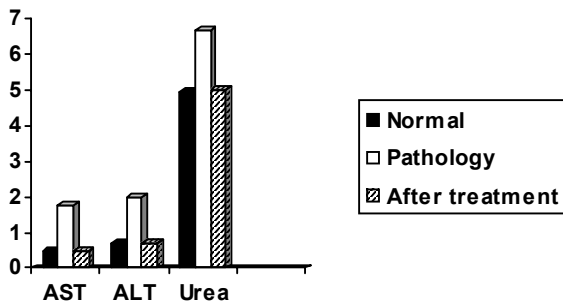
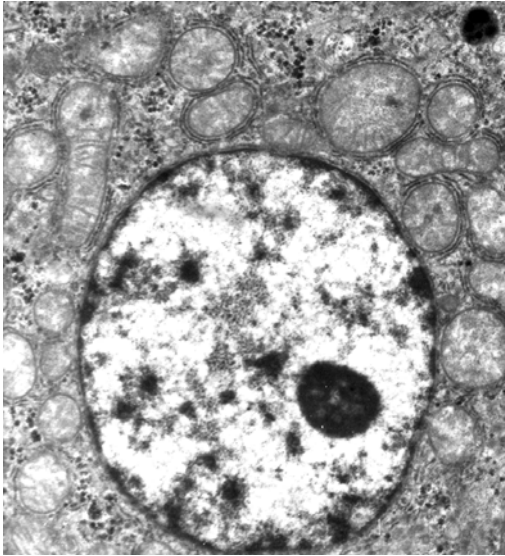
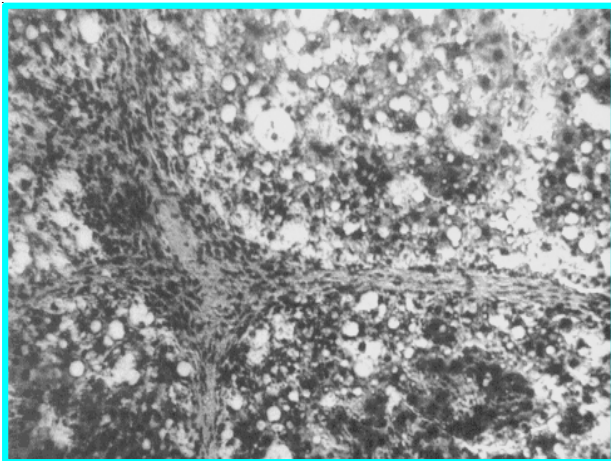


Fig. 3. Biochemical values before and after treatment



Pic. 1. Hepatocyte ultrastructure after treatment



Pic. 2. Histo-morfologic picture of liver parenchyma after treatment

Morphological evaluation of I and II groups. After induction of acute liver failure by toxic agent CCL4 injection and by liver mass loss (70% hepatectomy) we were starting treatment of I and II groups with antihepatocytotoxic serum, in I group of animals normalization of serum biochemical values, morphologically hepatocytes hypertro-

phy and moderate hyperplasia was seen, also by hepatocyte regeneration stimulation of oval-shaped hepatocytes were observed.

The proliferative epithelial cells that appeared in these models are called hepatic oval cells. Oval cells have active proliferative capacity and can differentiate into hepatocytes or biliary epithelial cells. Given these characteristics, oval cells considered to be one of the candidates for hepatic progenitor cells (HPCs). To further confirm the maturation of the cells, their ultrastructure was evaluated by transmission electron microscopy. The matured cells had an increased number of oval-shaped mitochondria and peroxisomes, furthermore bile canaliculi formation was seen with microvilli and adherens junctions. These findings are characteristic of mature hepatocytes.

In contrast to this, progenitor cells generally divide rapidly, producing differentiated progeny, but are not self-renewing and do not have the potential for serial transplantations. Applying these generally acceptable definitions of stem and progenitor cells to our results, we conclude that they contain some stem-character population. Several types of hepatic progenitor cells have also been previously reported. Of these, the most promising are oval cells. These cells are presently considered to be the immediate progeny of putative hepatic stem cells.

Nowadays treatment of acute liver failure (ALF) caused by toxic liver damage or liver mass loss, is a main problem in modern medicine. Liver total or subtotal transplantation thought to be an effective treatment method, but proposed method has some bad habits such as: donor organ deficit, lifetime immunosuppression, post-operative complications.

Main modalities in liver diseases treatment include initiation of the reparative trials in the damaged organ by means of severe stimulating manipulations and therapies such as bioartificial liver-assist devices, cell therapy and antihepatocytotoxic serum which was made from hepatocytes which were in reparative regeneration activity phase (HPCs), and also serum consists activated complement cascade components, vasoactive substances, immunomodulators, membranoprotectors. Performed investigations had shown effectiveness of our (ALF) treatment method (damaged liver function restoration, normalization of morphological picture and biochemical measurements) and we hope that administration of antihepatocytotoxic serum developed by us, can give a chance to patients with acute liver failure.

## REFERENCES

1. Kacitadze G. Emergency Medicine. – Tb.: 2002. - P. 254-271.
2. Tatishvili N., Simonia G. Internal Medicine. - Tb.: 2002. - P. 420-462.

3. Blake A. Jones Hepatic Failure E // Medicine - 2000. - vol. 15. - N2. - P. 20-26.
4. Don C. Rockey Vascular mediators in the Injured Liver // Hepatology. – 2003. - vol. 37. - N1. - P. 4-11.
5. Faris A., Halpert G. Liver Stem Cells // Artif. Organs. – 2001. - N25. - P. 513-521.
6. Azuma H., Hirose T. Enrichment of hepatic progenitor cells from adult mouse liver // Hepatology. – 2003. - vol. 37. - N6. - P. 1383-1394.
7. Kobayashi N., Ito M. Hepatocyte transplantation in rats with decompensated cirrhosis // Hepatology. – 2003. - vol. 10. - N31. - P. 851-857.
8. Petersen B., Bowen W. Bone marrow as potential source of hepatic oval cells // Science. - 1999. - N284. - P. 1168-1172.
9. Pouch M., Contos M.J. Clinical and histologic spectrum of fatty liver disease // Hepatology. – 2003. - vol. 37. - N6. - P. 1286-1292.
10. Robbins S.L. Pathologic basis of disease. – 1993. - Fifth edition. - P. 905-912.

## SUMMARY

### TREATMENT OF TOXIC LIVER DAMAGE BY ANTI-HEPATOCYTOTOXIC SERUM

**Topuria D., Didava G., Lobdjanidze N., Sujashvili L.**

*Departments of Anesthesiology, Reanimatology and Toxicology; Pathology and Clinical Anatomy; Georgian State Medical Academy*

Acute liver failure (ALF) is a broad term that refers to both fulminant hepatic failure (FHF) and subfulminant hepatic failure (or late-onset hepatic failure). The latter term is reserved for patients with liver disease for up to 26 weeks prior to the development of hepatic encephalopathy. Some patients with previously unrecognized chronic liver disease decompensate and present with liver failure; although this technically is not FHF, discerning this at the time of presentation may not be possible (eg, Wilson disease). The objective of present research was to define suitable method for the treatment of toxic damage of the liver. We consider that liver changes occurred in the case of toxic damage can be reversed by administration of antihepatocytotoxic serum which has been developed by us. For this purpose we are going to induce liver toxic damage in the Wister line and investigate the liver regeneration cellular mechanisms after administration of antihepatocytotoxic serum.

Experimental investigations were performed on Wister line male rats, animals were divided into four equal groups. In I and II groups we were modelling acute liver failure by injections of hepatotoxic agent CCL4 (I) and performing 70% hepatectomy (II), III group was served as control group, and IV group served as donors for HPCs.

The main aspect of our study was to stimulate liver reparative regeneration and by this help to organ function restoration. Performed studies have shown hypertrophy and moderate hyperplasia of hepatocyte organelles. Oval shaped HPCs were also observed, Performed investigations had shown effectiveness of our ALF treatment method in terms of damaged liver function restoration, normalization of morphological picture and biochemical measurements and we hope that administration of antihepatocytotoxic serum developed by us can give a chance to patients with acute liver failure.

**Key words:** antihepatocytotoxic serum, toxic liver damage, function restoration, experimental modeling.

## РЕЗЮМЕ

### ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИ ПОРАЖЕННОЙ ПЕЧЕНИ АНТИГЕПАТОЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКОЙ

**Топурия Д.З., Дидава Г.К., Лобджанидзе Н.Г., Суджашвили Л.В.**

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра анестезиологии, критической медицины, клинической токсикологии, кафедра патологической анатомии, кафедра клинической анатомии*

Лечение острой печеночной недостаточности (ОПН) при токсических поражениях печени представляет одну из актуальных проблем современной медицины. Целью наших исследований явилось изучение восстановительных процессов печени на клеточном и внутриклеточном уровнях после введения созданной нами антигепатоцитотоксической сыворотки. Исследования проведены на 80-и крысах линии Вистар (200-250 гр.). Животные были разделены на 4 группы. В I группе (n=20) предварительно была создана модель острой печеночной недостаточности, путем введения CCL4, II группу (n=20) составили животные, которым была произведена 70% гепатектомия, III группа (n=20) была контрольной.

Животные IV группы (n=20) являлись донорами прогенитарных гепатоцитов для создания антигепатоцитотоксической сыворотки. В течение 4-х дней проводилось лечение антигепатоцитотоксической сывороткой крыс I и II групп. Нормализация гистоморфологической картины и биохимических показателей крови подтвердили эффективность предложенной нами методики лечения ОПН при токсических поражениях печени.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.Ш. Какабадзе*



## МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ МОКСОНИДИНА НА СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У НОРМО - И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Бакуридзе К.А., Гонгадзе Н.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии*

Изыскание и изучение новых высокоэффективных средств для коррекции сомато-вегетативных проявлений в условиях стрессовых воздействий является одной из актуальных задач современной фармакологии. Данные литературы последних лет указывают на способность агонистов имидазолиновых рецепторов снижать артериальное давление при гипертензивных состояниях различного генеза. В этом плане в последние годы привлекает внимание антигипертензивное средство центрального действия – моксонидин [1,10]. Единичные исследования [4,9] свидетельствуют об его возможности подавлять прессорные реакции при негативных эмоциональных стимулах, однако вопрос о модулирующем влиянии препарата на гомеостатические механизмы регуляции кровообращения, также как и на периферическое адренергическое звено при аверсивных стимулах, не решен до настоящего времени.

Целью исследования явилось изучение модифицирующего действия моксонидина на сердечно-сосудистые проявления эмоционального стресса и функцию симпатико-адреналовой системы у нормо - и гипертензивных крыс.

**Материал и методы.** Опыты проводились на 66-и бодрствующих нормотензивных (Н) и гипертензивных (Г) крысах линии Вистар с экспериментальной моделью вазоренальной гипертензии (ВРГ), весом 200-250 гр., находящихся в условиях свободного поведения. Модель ВРГ создавали под наркозом (нембутал, 40 мг/кг внутривентриально) сужением левой почечной артерии путем накручивания нихромовой спирали (с внутренним диаметром 0,35 мм) и правосторонней нефректомией. Животных брали в опыты через 3 недели после операции. Систолическое артериальное давление (САД) электроманометром и межсистолические интервалы (МИ) кардиотахометром регистрировали на мингографе-34 “Eleta Siemens”, через предварительно имплантированные под тем же наркозом в правую сонную артерию и яремную вену (для введения препаратов) силиконизированные полиэтиленовые катетеры, периферические концы которых выводились на спину животных и фиксировались в межлопаточной области. Тестирование кардиохронотропного компонента барорефлекса (КХКБ) производили по рефлекторной брадикардии в ответ на внутривенное введение фенилэфрина (0,05 мг/кг), используя для его ко-

личественной оценки методы корреляционного и регрессионного анализов [2]. Состояние эмоционального стресса воспроизводили условным сигналом – звонком, который в период выработки условного рефлекса сочетался с электрическим раздражением корня хвоста (30-40 стимулов, длительность 1 мс, величина 2-4 мА, длительность стимуляции 10 секунд), с помощью электростимулятора ЭС-50-1. Содержание норадреналина и адреналина в миокарде и надпочечниках изучали спектрофлуориметрическим методом [3] (фирма “Beckman”). Моксонидин вводили внутривенно, в дозе 100мкг/кг в течение 7-и дней до стрессовых воздействий. Статистическую обработку полученных результатов проводили по прикладным программам STAT Soft. Достоверность различий оценивали по t критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Как показали результаты опытов у бодрствующих Н крыс, находящихся в экспериментальной камере в условиях свободного поведения показатели САД, МИ и КХКБ в среднем составили соответственно: 98,5±4,6 мм. рт. ст., 152,5±3,8 мс и 0,98±0,08 мс/мм. рт. ст., а у крыс с ВРГ 174,6±9,5 мм. рт. ст., 132,5±3,6 мс и 0,58±0,05 мс/мм. рт. ст. Отрицательное эмоциональное воздействие у Н животных наряду с поведенческими реакциями настораживания, беспокойства и усиления локомоторной активности сопровождалось выраженными изменениями гемодинамических параметров в виде прессорных реакций на 22,8±4,6% (p<0,05), укорочения МИ 20,2±3,8% (p<0,05) и подавления КХКБ на 45,4±7,5% (p<0,001).

У крыс с ВРГ, в отличие от Н животных на предъявление условного сигнала внешнее реагирование усиливалось. Эмоционально – поведенческие сдвиги у них характеризовались состоянием тревоги и страха с усилением моторной активности - перебежками, чередовавшимися с попытками покинуть экспериментальную камеру, порой элементами вокализации. Эмоциональное напряжение у этих животных сопровождалось отчетливыми сдвигами гемодинамических показателей, наиболее частым проявлением которых являлись двухфазные, прессорно – депрессорные сдвиги САД, тахикардия и более выраженное угнетение КХКБ по сравнению с Н крысами.

Внутривенное введение моксонидина в течение одной недели в дозе 100 мкг/кг как у Н, так и у животных с ВРГ

сопровождалось качественно одинаковыми сдвигами со стороны сердечно-сосудистых показателей и разница в этом отношении носила лишь количественный характер. В частности, препарат у Н крыс вызывал снижение САД на  $15,5 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ), увеличение МИ – на  $12,8 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,05$ ) и усиление чувствительности КХКБ – на  $14,4 \pm 1,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Те же параметры у крыс с ВРГ под влиянием препарата менялись соответственно на  $24,5 \pm 4,8\%$  ( $p < 0,002$ ),  $15,6 \pm 2,4\%$  ( $p < 0,05$ ) и  $28,8 \pm 5,6\%$  ( $p < 0,001$ ). При эмоциональном напряжении у животных обеих групп моксонидин значительно тормозил

эмоционально – поведенческие реакции и их гемодинамические корреляты при аверсивных стимулах психогенной природы, что в большей степени было выражено у Г крыс. Психоседативное влияние моксонидина сочеталось с его вегетонормализующим действием (таблица 1). Как видно из таблицы, моксонидин достоверно подавлял прессорные и прессорно – депрессорные сдвиги у Н и Г крыс и в то же время уменьшал тахикардию и угнетение КХКБ при аверсивных стимулах. Эффект препарата более ярко был выражен у Г животных.

Таблица 1. Влияние моксонидина на гемодинамические реакции при негативном эмоциогенном воздействии у нормо - и гипертензивных крыс ( $n=30$ )

Показатель и группа животных	Реакция до введения моксонидина	Реакция на фоне действия моксонидина 100мкг/кг в/в в течение одной недели
САД мм.рт.ст.	Н	$+26,8 \pm 3,4$
	Г	$+10,0 \pm 0,6^*$
МИ – мс	Н	$+36,4 \pm 5,8$
	Г	$-21,6 \pm 6,4$
КХКБ – мс/мм рт.ст.	Н	$-11,4 \pm 1,8^*$
	Г	$-11,8 \pm 1,6^*$
КХКБ – мс/мм рт.ст.	Н	$0,51 \pm 0,12$
	Г	$0,75 \pm 0,14^*$
		$0,21 \pm 0,1$
		$0,48 \pm 0,1^*$

примечание: САД – системное артериальное давление; МИ – межсистольные интервалы; КХКБ – регрессионный коэффициент кардиохронотропного компонента барорефлекса; (-) – уменьшение, (+) – увеличение показателя; n – количество животных; \* - достоверность разницы по сравнению с реакциями до введения препарата при  $p < 0,05$

При анализе влияния эмоционального стресса на содержание катехоламинов у Н крыс (таблица 2) было выявлено статистически значимое снижение концентрации норадреналина и адреналина в миокарде, как непосредственно после воздействия аверсивного стимула, так и в течении последующих 24 часов, которая постепенно начинала восстанавливаться через 48ч после предъявления условного сигнала. В отличие от миокарда, эмоциональный стресс в первые часы вызывал в надпочечниках резкое уменьшение количества катехоламинов, концентрация которых впоследствии значительно повышалась в промежутке времени между 24-48ч после стрессорного воздействия и лишь по истечению этого периода начинала аппроксимироваться до контрольных показателей. Аналогичные сдвиги изменения концентрации катехоламинов были зарегистрированы у Г животных (таблица 3), хотя они отличались большей выраженностью и пролонгированностью во времени в отношении их аппроксимации до контрольных значений. Моксонидин оказывал превентивное модулирующее действие на флюктуацию катехоламинов в миокарде и надпочечниках у животных обеих групп и в то же время способствовал уменьшению времени их возвращения до контрольных значений.

Таким образом, исходя из результатов наших исследований, моксонидин у нормо и гипертензивных крыс модулировал поведенческие и сердечно-сосудистые проявления эмоционального стресса, также как и фун-

кцию симпато-адреналовой системы, что выражалось в уменьшении САД, тахикардии и степени угнетения КХКБ особенно у Г животных. Наряду с этим, препарат значительно снижал флюктуацию концентрации адреналина и норадреналина в миокарде и надпочечниках при аверсивном стимуле и способствовал более быстрой аппроксимации количества катехоламинов до контрольных значений. Наши данные коррелируют с результатами опытов других авторов [4], которыми было установлено вовлечение имидазолиновых рецепторов в тонической регуляции центральной дуги барорефлекса и артериального давления путем превенции повышения последнего.

Некоторыми авторами [5] с помощью ауторадиографических исследований и использования метода иммуноблоттинга было выявлено наличие имидазолиновых рецепторов в сердце и сосудах характеризующихся “ап регуляцией” (up-regulation) при артериальной гипертензии. Принимая во внимание это обстоятельство, а также данные о том, что после восприятия и оценки стрессорного стимула корой головного мозга, нейронные пути, проходящие через гипоталамус и миндалевидное ядро, конвергируются в ростральном вентролатеральном ядре, в структуре где локализованы имидазолиновые рецепторы [11], можно объяснить в наших экспериментах более выраженное психоседативное и симпатингибирующее влияние моксонидина у Г крыс при состоянии эмоционального стресса путем нейромодуля-

Таблица 2. Влияние моксонидина на содержание катехоламинов в миокарде и надпочечниках при эмоциональном стрессе у нормотензивных крыс (n=36)

Показатели	На фоне действия моксонидина 100мкг/кг в/в после его ежедневного введения в течение одной недели											
	Стресс		через 1ч после стресса		через 4ч после стресса		через 24ч после стресса		через 48ч после стресса			
	Исх	М	Исх	М	Исх	М	Исх	М	Исх	М		
Миокард	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX
НА мкг/г	0,86±0,04	0,95±0,03	0,8±0,02	0,9±0,04	0,75±0,02	0,83±0,03	0,62±0,04	0,92±0,03	0,8±0,05	0,97±0,04	0,8±0,05	0,97±0,04
Адр мкг/г	0,054±0,002	0,059±0,002	0,046±0,005	0,056±0,003	0,041±0,002	0,052±0,003	0,034±0,001	0,048±0,002	0,044±0,004	0,052±0,002	0,044±0,004	0,052±0,002
Надпочечник	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX
НА мкг/г	482±32	540±20	399±44	500±38	442±25	538±31	870±76	602±41	705±36	558±45	705±36	558±45
Адр мкг/г	562±35	645±24	440±41	578±55	456±40	631±37	880±39	690±40	770±63	700±36	770±63	700±36

примечание: НА – норадреналин; Адр – адреналин; Исх – значение без введения моксонидина;  
М – те же показатели на фоне моксонидина; n – количество опытов; X – достоверность разницы по сравнению с контрольными показателями; XX – между Исх и М при p≤0,05.

Таблица 3. Влияние моксонидина на содержание катехоламинов в миокарде и надпочечниках при эмоциональном стрессе у гипертензивных крыс (n=30)

Показатели	На фоне действия моксонидина 100мкг/кг в/в после его ежедневного введения в течение одной недели											
	Стресс		через 1ч после стресса		через 4ч после стресса		через 24ч после стресса		через 48ч после стресса			
	Исх	М	Исх	М	Исх	М	Исх	М	Исх	М		
Миокард	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX
НА мкг/г	0,89±0,04	1,05±0,02	0,78±0,05	0,98±0,02	0,71±0,02	0,92±0,05	0,61±0,03	1,1±0,04	0,78±0,04	1,15±0,05	0,78±0,04	1,15±0,05
Адр мкг/г	0,051±0,002	0,063±0,004	0,042±0,004	0,062±0,001	0,040±0,003	0,066±0,005	0,036±0,001	0,058±0,002	0,048±0,003	0,066±0,004	0,048±0,003	0,066±0,004
Надпочечник	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX	X	XX
НА мкг/г	506±41	655±27	421±32	595±36	466±46	620±32	920±58	740±44	810±48	669±25	920±58	669±25
Адр мкг/г	780±30	856±24	668±38	790±40	689±42	820±51	916±37	840±27	940±53	875±38	940±53	875±38

примечание: все обозначения такие же, как в таблице 2

ции адренергической трансмиссии в лимбической системе [6], (в которой имеется максимальная плотность имидазолиновых рецепторов) принимающей непосредственное участие в формировании эмоционально – стрессовых ситуаций. Такую же точку зрения высказывают и другие исследователи, обнаружившие у эндогенного лиганда имидазолиновых рецепторов – агмантина наличие анксиолитического эффекта, который путем воздействия на имидазолиновые участки способствует блокированию NMDA (N-метил-D-аспартат) глутамат рецепторов [8].

В наших опытах моксонидин при аверсивном стимуле уменьшал стрессорное и постстрессорное снижение концентрации катехоламинов в миокарде и надпочечниках и способствовал их более быстрому, постепенному восстановлению, что свидетельствовало об улучшении препаратом ресинтеза катехоламинов и адаптивной функции симпато – адреналовой системы. Эти данные согласуются с результатами опытов других авторов, выявивших наличие имидазолиновых рецепторов в хромоаффинных клетках надпочечников, способных регулировать выделение катехоламинов [7].

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что имидазолиновый агонист – моксонидин обладает модулирующим действием на поведенческие сдвиги и вегетативные корреляты при эмоциональном стрессе и может быть рекомендован с целью уменьшения этих проявлений при отрицательных эмоциогенных воздействиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Моксонидин в лечении артериальной гипертензии ассоциированной с сахарным диабетом II типа. // Тез. докладов XI Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. – М.: 2004. – С. 63.
2. Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А. Барорецепторные рефлекссы. – Л.: 1988. – С. 105-121.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико биохимической лабораторной диагностике. – Минск: Изд. “Беларусь”. - 2000. – С. 409-447.
4. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Изучение роли имидазолиновых рецепторов центральной нервной системы в регуляции кровообращения при артериальной гипертензии // Сб. Тезисов Российского национального конгресса кардиологов. - Санкт-Петербург: 2002. – С. 442.
5. El-Ayoubi R., Gutkowska J., Regunathan S., Mukaddam-Daher S. Imidazoline receptors in the heart: characterisation, distribution and regulation // J Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. - N39. – P. 875-83.
6. Holt A. Imidazoline binding sites on receptors and enzymes: Emerging targets for novel antidepressant drugs // J. Psychiatry Neurosci. – 2003. – N 28(6). – P. 409-414.
7. Hudson A.L., Chapleo C.B., Lewis J.W., Husbands S et al. Identification of ligands selective for central I2-imidazoline binding sites // Neurochem. Int. - 1997. - N 30(1). – P. 47–53.
8. Olmos G., DeGregorio-Rocasolano N., Paz Regalado M., Gasull T et al. Protection by imidazol(ine) drugs and agmatine of glutamate-induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells through blockade of NMDA receptor // Br. J. Pharmacol. - 1999. – N127. – P. 1317–1326.

9. Rupp H. Excess catecholamine syndrome pathophysiology and therapy. // In book: Imidazoline receptors and their endogenous ligands. Ed. by Gothert M., Molderings G.J., Reis D.J. - New-York: 1999. - P. 430-444.

10. Swedberg K., Bristow M. R., Cohn J. N., Dargie H et al. Effects of sustained-release moxonidine, an imidazoline agonist, on plasma norepinephrine in patients with chronic heart failure // Circulation. - 2002. – vol. 16. – N 105(15). – P. 1797-803.

11. Szabo B., Bock C., Nordheim U. and Niederhobber N. Mechanism of the Sympathoinhibition produced by clonidine – like drugs rilmenidine and moxonidine. // In book: Imidazoline receptors and their endogenous ligands. Ed. by Gothert M., Molderings G.J., Reis D.J. - New-York: 1999. - P. 253-364.

## SUMMARY

### THE MODULATORY INFLUENCE OF MOXONIDINE ON THE DIFFERENT LINK OF SYMPATHO-ADRENAL SYSTEM AND HEMODYNAMIC REACTIONS IN NORMO AND HYPERTENSIVE RATS DURING EMOTIONAL STRESS

**Bakuridze K., Gongadze N.**

*Department of Pharmacology, Tbilisi State Medical University*

Effect of moxonidine on hemodynamic parameters, baroreflex sensitivity (BS) and sympatho-adrenal system was studied on the model of emotional stress in normotensive (N) and hypertensive (H) rats. Moxonidine was administered intravenously in daily dose 100mcg/kg during one week prior to stress condition. It was shown that moxonidine reduced pressor reactions of arterial pressure, tachycardia and have increased BS especially in H animals, which was blunted during aversive stimulation. Moxonidine also revealed the effect of pharmacological correction of catecholamine – norepinephrine and epinephrine content in the myocardium and adrenals in stress and post stress period more markedly in H rats. The data obtained indicate the preventive antistress activity of the moxonidine.

**Key words:** moxonidine, emotional stress, baroreflex sensitivity, hemodynamic reactions.

## РЕЗЮМЕ

### МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ МОКСОНИДИНА НА СОСТОЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У НОРМО - И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

**Бакуридзе К.А., Гонгадзе Н.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии*

Влияние моксонидина на гемодинамические параметры, чувствительность барорефлекса и функцию симпато-адреналовой системы изучали на модели эмоционального стресса у нормотензивных и гипертензивных крыс. Моксонидин вводили внутривенно в суточной дозе 100мкг/кг в течение одной недели до воспроизведения стрессовой ситуации. Как показали результаты наших исследований, моксонидин особенно у



гипертензивных крыс при аверсивной стимуляции уменьшал прессорные реакции со стороны артериального давления и тахикардию, что сопровождалось увеличением чувствительности барорефлекса, который был подавлен в периоде аверсивной стимуляции. Моксонидин также способствовал коррекции сдвигов со стороны содержания катехоламинов – норадреналина и адреналина в миокарде и надпочечниках как

при стрессовой, так и в постстрессовой ситуации, что более отчетливо было выражено у гипертензивных животных.

Полученные результаты указывают о превентивной анти-стрессорной активности моксонидина.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

*Научный обзор*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОХИМИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Рапава Э.А., Ахвледiani М.В., Эмухвари М.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской радиологии*

Известно, что имеется непрерывный ряд промежуточных форм между наследственными болезнями, вызванными факторами среды. Примером может служить атеросклероз. Риск развития атеросклероза тем выше, чем больше соотношение концентраций LDL (липопротеины низкой плотности) к HDL (липопротеины высокой плотности) в крови. Из всех липопротеиновых фракций плазмы крови человека наибольшее содержание холестерина наблюдается в LDL, и таким образом, гиперхолестеринемия создает повышенную опасность для атеросклероза, главным биохимическим проявлением чего является отложение холестерина в стенках артерий [2,19-22,44,49].

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особое значение имеет фракция LP (a), присутствие которой в крови связано с повышенным риском этих заболеваний. По своей структуре фракция LP (a) почти идентична LDL. Единственным отличием является присутствие дополнительной аполипопротеиновой молекулы, apo (a), которая ковалентно присоединена к apo-B-100. 80% аминокислотного состава этого дополнительного аполипопротеина идентично плазмогенному, который является предшественником плазмина. Предполагают, что, конкурируя с плазминогеном по связыванию с активаторами, LP (a) замедляет деградацию сгустков крови, что коррелирует с приступами стенокардии и пролиферацией тканей. Однако, некоторые авторы ставят под сомнение значение корреляции между плазменным уровнем LP (a) и острым инфарктом миокарда [25,29,44,46,52,54,56].

HDL, благодаря наличию фермента лецитинхолестеролацилтрансферазы, удаляют избыток свободного холестерина из клеток и превращают его в эстерифицирован-

ную, легкоtransportируемую форму и представляют антиатерогенную фракцию. LDL снабжают клетки холестерином и являются атерогенными [18]. Однако, согласно современным представлениям, гетерогенностью обладают не LDL сами по себе, а их химически модифицированные формы, которые образуются при воздействии свободных радикалов - АФК (активированные формы кислорода и азота) [18,23,35,36,38,41,57]. Свободные радикалы привлекают особое внимание в связи с тем, что их быстрая и неконтролируемая генерация в клетке является предиктором таких тяжелых заболеваний и состояний, как сердечно-сосудистые (атеросклероз, диабет и др.), нейродегенеративные (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др.), онкологические, воспалительные и т.д. При радиационном облучении 70-80% повреждений вызвано продукцией свободных радикалов, и только 20-30% прямым влиянием мутагенных и канцерогенных  $\gamma$  лучей на ДНК. Взаимодействуя с ДНК и другими молекулами, свободные радикалы повреждают их и обуславливают канцерогенный эффект радиационной энергии [15,27,30].

Свободнорадикальными называют молекулы, которые содержат один или больше неспаренных электронов. Эти молекулы весьма реактивны, проявляют тенденцию присоединения к себе электронов от другой молекулы. Свободные радикалы, взаимодействуя с другими молекулами, способствуют образованию новых свободных радикалов [7,15,35,42,50,51].

Наиболее распространенными свободными радикалами являются супероксид радикал, продукты перекисного окисления липидов, окись азота NO и др. Молекулярный кислород O<sub>2</sub> в триплетном состоянии имеет два



неспаренных электрона с одинаково ориентированными спинами. Полное восстановление  $O_2$  до  $2H_2O$  требует присоединения четырех электронов.

В большинстве случаев в организме восстановление кислорода происходит поэтапно, с переносом одного электрона на каждом этапе. Присоединение первого электрона образует супероксидный анион  $O_2^-$ , который имеет на внешней орбитали неспаренный электрон. Получая еще один электрон в водной среде, супероксид превращается в пероксид водорода  $H_2O_2$ . Присоединение третьего электрона приводит к образованию молекулы воды и гидроксильного радикала  $OH$ . Четвертый электрон превращает гидроксильный радикал в молекулу воды. Перекись водорода, в свою очередь, может восстанавливаться супероксидом, образуя свободный гидроксильный радикал  $OH$ . Активные формы кислорода способны отнимать водород от определенных групп  $-CH_2-$  ненасыщенной жирной кислоты, превращая их в свободнорадикальные группы  $-CH$ . Такой радикал жирной кислоты легко присоединяет молекулу кислорода и превращается в пероксидный радикал жирной кислоты. Пероксидный радикал, взаимодействуя с молекулами жирных кислот, инициирует цепной химический процесс образования новых свободных радикалов, повреждающих нуклеиновые кислоты, углеводы, белки, липиды [13-15,28].

Значимым свободным радикалом является оксид азота (NO) - "вездесущий" медиатор метаболизма с двойственным действием, отвечающий за широкий диапазон функций. NO-посредник (стационарная концентрация – несколько микромолей) вызывает вазорелаксацию, дезагрегацию тромбоцитов, антисклеротическое ингибирование миграции гладких мышечных клеток и пролиферацию, а также оказывает антимикробное и антиканцерогенное действие, в то время как NO-"токсин" (стационарная концентрация - сотни микромолей) вызывает септический шок, воспаление, реперфузию очагов поражения, микрососудистые разрывы, атеросклероз, артериальную гипертензию и сердечную недостаточность, рост опухолей. Характер действия NO зависит от многих факторов: типа клетки, фазы ее развития, биохимического потенциала, локальной концентрации NO и других АФК. Открытие и изучение роли NO, как высокоэффективного регулятора сердечно-сосудистой системы, отмечено в 1998 году Нобелевской премией в области физиологии и медицины. NO не только вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосуда, но и угнетает адгезию, агрегацию тромбоцитов, а также макрофагальную активность. Снижение его синтеза эндотелиальными клетками связано с факторами риска атеросклероза - сахарный диабет, гипертензия, гиперхолестеринемия [10,13-15,33,39,47]. NO является основным вазодилататором, именно эта молекула препятствует вызванному нейротрансмиттерами и гормонами сокра-

щению сосудов [33,39,47]. При сердечно-сосудистых заболеваниях продукция NO эндотелиальными клетками снижается, что является одним из риск факторов развития атеросклероза, гипертензии, ИБС.

Защита клеток от вредного действия свободных радикалов обеспечивается первичными антиоксидантами - супероксиддисмутазой, катализирующей взаимодействие супероксид радикала с протонами; глутатионпероксидазой, катализирующей реакцию взаимодействия перекиси водорода и липопероксидов с восстановленной формой глутатиона; глутатионредуктазой, восстанавливающей окисленную форму глутатиона.

Вторичные антиоксиданты - витамины E,C, каротин, мочева кислота, билирубин, альбумин захватывают свободные радикалы, предотвращая цепные реакции.

Третичные антиоксиданты восстанавливают молекулы, поврежденные свободными радикалами.

В случаях, когда в организме АФК образуются быстрее, чем происходит их обезвреживание, возникает оксидативный стресс, участвующий в патогенезе многих болезней. Образование АФК повышается при реперфузии [15,39,45].

В борьбе с повышенной продукцией свободных радикалов рекомендуется применение высоких доз антиоксидантных препаратов [39,50]. Однако существует и альтернативное мнение, согласно которому правомочность таких назначений вызывает сомнение и нуждается в дополнительных исследованиях. Опасность применения высоких доз антиоксидантных препаратов была выявлена нами в ранних исследованиях [28]. У новорожденных крысят, которые питались молоком матери, принимающей двукратную дозу триовита, мы наблюдали нарушение метаболизма глюкозы, триглицеридов, холестерина, изменение физико-химических характеристик мембраны эритроцитов, процентного содержания соединений гемоглобина и нарушение электронно-транспортной цепи в митохондриях печени и сердца.

Известно, что свободные радикалы вовлечены в механизмы, повышающие выживаемость клеток в неблагоприятных условиях, а подавление их генерации в организме способствует ослаблению клеточного иммунитета. Образование гидроперекиси жирнокислотных цепей полиненасыщенных фосфолипидов повреждает бислой и, стимулируя работу фосфолипаз, способствует высвобождению жирных кислот из состава мембранных липидов, тем самым способствуя ее обновлению, необходимому для нормального функционирования. Ферментативные превращения арахидоновой кислоты стимулируются по одному из двух путей - липоили циклооксигеназному с образованием значимых

биологических регуляторов: простогландинов, лейкотриенов, простаглицлинов и тромбоксанов [6,51]. Эти и другие процессы, несомненно, нарушаются при полном подавлении свободных радикалов.

В последнее время появились работы о наличии атерогенного и тромбоагрегантного действия гомоцистеина (ГЦ), повышение уровня которого в крови (8-10 мкмоль/л) считается независимым биохимическим фактором атерогенеза. ГЦ - небелковая сульфгидрильная аминокислота, продуцируемая в процессе метаболизма метионина. Наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии является гомозиготная недостаточность фермента бетаингемогенинметилтрансферазы. На сегодняшний день опубликовано немало работ, подтверждающих связь гипергомоцистеинемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8,32,45]. Следует отметить, что проспективное изучение связи гипергомоцистеинемии с риском артериальной гипертензии и инфаркта миокарда выявило противоречивые результаты [49,53].

Ни одна из многих гипотез, объясняющих происхождение и дальнейшее развитие атеросклероза, по сей день не является окончательно доказанной и общепринятой [9,11,22]. Однако, наиболее популярными из них считаются “липидная инфильтрация”, “ответ на удержание частиц” и “ответ на повреждение эндотелия”. Повреждение может быть вызвано основными факторами риска атеросклероза: гиперхолестеринемией, гипертонией, воспалительным процессом, гипертриглицеридемией, курением, окисью углерода, модифицированными LDL [11,19,27].

В последние годы особое значение приобрело мнение о тесной этиопатогенетической связи между атеросклерозом и воспалением [1,6,7,28], согласно которому в атерогенез активно вовлекаются разные иммунокомпетентные клетки: Т и В лимфоциты, тучные клетки и особенно моноциты. Ввиду экспрессии адгезивных молекул сосудистых клеток моноциты и лейкоциты крови фиксируются на эндотелии с последующей их трансформацией в макрофаги. Макрофаги и тучные клетки секретируют фактор роста, вызывающий пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), регулируют продукцию внеклеточного матрикса, а также захватывают избыток модифицированных липопротеинов и трансформируются в пенистые клетки. Другая часть макрофагов при участии моноцитарного-колониестимулирующего фактора секретируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6 и др.). Цитокины выделяются также агрегированными тромбоцитами. ИЛ-1 повышает адгезивность эндотелия, прокоагуляционную активность, подвижность нейтрофилов, стимулирует фагоцитоз, усиливает продукцию простаглицлинов, вызывает образование супероксидрадикалов и, тем самым, способствует экссудативной и пролиферативной фазам воспаления [2-4,12,16,17,28,37,42,55].

Преобразование макрофагов в “пенистые” клетки происходит следующими механизмами: нормально функционирующая клетка осуществляет гомеостаз холестерина несколькими путями: 1) подавление синтеза холестерина *de novo* посредством торможения активности ключевого фермента HMG-CoA (гидроксииметилглутарил CoA редуктаза), 2) подавление экспрессии гена рецептора LDL, 3) активация фермента ацетил CoA холестеролацилтрансферазы, которая эстерифицирует свободный холестерин, превращая его в легко транспортируемую форму; 4) наличие рецепторов с высокой специфичностью и сродством. Макрофаги этой способностью не обладают как ввиду отсутствия соответствующих ферментов, так и в связи с экспрессией рецепторов с низкой специфичностью. Свободнорадикальное окисление LDL сопровождается изменением конформации аро-В и переходом его в водную фазу, что приводит к “дефектной конформации”. Нормальная клетка распознает “чужое” и не принимает его, макрофаги же легко и быстро захватывают модифицированные LDL и трансформируются в богатые липидами пенистые клетки. Пенистые клетки секретируют хемотоксический белок и фактор, стимулирующий колониобразование, что ведет к кластеризации этих клеток и образованию липидных пятен и полосок [1,6,10,15]

Цитокины стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию из средней оболочки артерии во внутреннюю. Клетки активно секретируют коллаген, эластин, гликозамин гликан и, формируя фиброзную оболочку (внутри которой происходит некроз клеток), создают изоляцию холестеринных отложений [9,19-21,24,31,50].

Разрыв фиброзной капсулы и кровотечение из бляшки приводит к быстрому образованию тромба, закрывающего сосуд, изъязвлению бляшек, разрастанию соединительной ткани, в которую откладываются соли кальция. Стенки сосудов деформируются, становятся жесткими, нарушается моторика сосудов, суживается просвет вплоть до закупорки.

Итак, анализируя данные литературы и собственные, следует заключить, что атеросклероз, играющий значимую роль в патогенезе ИБС, гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, представляет собой мультифакторное заболевание интимы артерий, сопровождаемое окислительным стрессом, окислительной модификацией липопротеидов низкой плотности, липидной инфильтрацией и эндотелиальной дисфункцией [5,9,20,41,42,49,51,57].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева М.Г., Шубич М.Е. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа // Клини. лаб. диагностика. - 2003. - № 6. - С. 3-9.

2. Антелава Н.А., Пачкоря К.З., Кезели Т.Д. и др. Основные патогенетические звенья атеросклероза // *Georgian Med. News.* - 2005. - N 11(128). - С. 72-79.
3. Бережная Н.М. В какой мере традиционные представления о цитокиновой регуляции атопии отражают реальность // *Аллергология и иммунология.* - 2003. - N3. - С. 437-440.
4. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца // *Кардиология.* - 2002. - N9. - С. 12-16.
5. Воробьева Е.Н. Использование интегрального профиля оценки нарушений липидного метаболизма и факторов риска ишемической болезни сердца // *Клин. лаб. диагностика.* - 2000. - N9. - С. 24.
6. Воскобой В.И., Ребров А.П. Влияние антиагрегантов на концентрацию цитокинов плазмы крови у больных острым коронарным синдромом // *Клин. медицина.* - 2003. - N6. - С. 23-28.
7. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // *Кардиология.* - 1998. - N6. - С. 4-19.
8. Ефимов В.С., Цекало А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // *Лаб. Медицина.* - 1999. - N2. - С. 44-47.
9. Затеишиков Д.А. Дисфункция эндотелия - есть ли связь с патогенезом атеросклероза и его осложнений // *Русский мед. сервер - новости кардиологии.* - 1997. - С. 1-6.
10. Канюк В.В., Черняк Ю.С., Шубыч М.Г. Лабораторные критерии оценки NO-синтетазной активности у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга // *Клин. лаб. диагностика.* - 1998. - N8. - С. 40.
11. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. - СПб. Изд-во Питер: 1995. - 451 с.
12. Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э. и др. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов // *Тер. архив.* - 2001. - N12. - С. 14-17.
13. Марков Х.М. L-аргинин - оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов // *Кардиология.* - N6. - С. 87-98.
14. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система // *Успехи физиол. наук.* - 2001. - N 3(32). - С. 49-65.
15. Медкова И.Л., Иванов А.Н., Мосякина Л.И. и др. Липиды крови и интенсивность свободнорадикальных окислительных процессов у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста на фоне антиатерогенной вегетарианской диеты // *Клин. медицина.* - 2000. - N1. - С. 21-23.
16. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Тер. архив.* - 2001. - N12. - С. 82-84.
17. Палеев Н.Р., Палеев А.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // *Клин. медицина.* - 2004. - N5. - С. 4-7.
18. Панченко В.М., Назлуханян С.О., Исаев В.А. и др. Влияние эйфитола на показатели липидного обмена больных с различными клиническими формами ишемической болезни сердца // *Кл. медицина.* - 1997. - N3. - С. 39-41.
19. Титов В.Н. Биохимические факторы риска коронарного атеросклероза // *Клин. лаб. диагностика.* - 1997. - N3. - С. 3-10.
20. Титов В.Н. Патогенез атеросклероза для XXI века // *Клин. лаб. диагностика.* - 1998. - N1. - С. 3-11.
21. Титов В.Н. Клиническая биохимия и кардинальные вопросы патогенеза // *Клин. лаб. диагностика.* - 2000. - N1. - С. 3-9.
22. Титов В.Н. Функциональная роль холестерина: развитие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеинов крови // *Клин. лаб. диагностика.* - 2000. - N3. - С. 3-9.
23. Титов В.Н. Липопротеины высокой плотности. Структура, функция и диагностическое значение // *Клин. лаб. диагностика.* - 2000. - N2. - С. 25-33.
24. Титов В.Н. Апопротеин А, как тест активности атеросклероза // *Клин. лаб. диагностика.* - 1997. - N11. - С. 3-8.
25. Титов В.Н., Творогова М.Г., Никитин С.В. Липопротеин (а) – фактор риска коронарного атеросклероза // *Тер. архив.* - 1995. - N12. - С. 112-115.
26. Экаладзе Э.Н., Тхилава И.Д., Рапава Э.А. и др. Влияние менгадоз триовита на спектроскопические параметры крови и семенников крыс // *Известия АН Грузии.* - Сер. биол. А. - 2004. - N6. - С. 799-803.
27. Экаладзе Э.Н., Квачадзе И.Д., Рапава Э.А. Тхилава И.Д. Гемоглобин и его соединения в условиях нагрузки организма различными дозами препаратов антиоксидантного действия // *Georgian Med. News.* - 2003. - N11. - С. 84-87.
28. Akhvediani M., Martiasvili M. Emukhvari M., et al Interrelation of lipids, interleukin-1, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with carotid asymptomatic stenosis // *XV International symposium on Drugs Affecting Metabolism.* - Abstr. Book. - 2004. - P. 70.
29. Ashavaid T.F., Kondkar A., Nairirk G. Lipoprotein(a) levels, apolipoprotein E-4 and hepatic lipase promoter gene polymorphism in familial hypercholesterolemia // *XV Intern. symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism.* - Abstr. Book. - 2004. - P. 61.
30. Bays M., Dujovne C., McGoven M. et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin // *Cardiology.* - 2003. - vol. 91. - P. 67-672.
31. Beker I.C. In stunned myocardium ischemic on a microvascular level. New paradigms of coronary artery disease. - Eds. Hensch G., Schulz R., Steinkopff Darmstadt, Springer. - Verlag: 1996. - P. 94-96.
32. Carnel R., Jacobson D. Homocystein in health and disease. - Cambridge: University Press. - 2001. - 108 p.
33. Iozkovicz D.J., Dembinska-Kiec A. Nitric oxid induces the syntesis of vasscular endothelial factor // *Arterioscker. tromb. Vasc. Biol.* - 2000. - vol. 20. - P. 659-666.
34. Donahue R., Orchard T., Stein E. Lipoprotein (a) levels in coronary disease // *Atherosclerosis.* - 1995. - vol. 39. - P. 323-330.
35. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *Europ. Health J.* - 2003. - N17. - P. 1601-1610.
36. Genest J., McNamara J., Ordovas J. et al. Effect of elective hospitalization on plasma lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-1 and B // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - vol. 65. - P. 677-679.
37. Gori A., Brunelli T., Pepe G. Increased cytokine production in ischemic heart disease patients // *Eur. Heart J.* - 1998. - vol. 19. - P. 506.
38. Houlston R., Friede W. Lipoproteins and coronary heart disease // *Ann. Clin. Biochem.* - 1998. - vol. 25. - P. 499-503.
39. Ignarro L., Napoli C., Loscalzo J. Nitric oxid donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity oof nitric oxide: an overview // *Circulat Res.* - 2002. - N1. - P. 21-28.
40. Kinlay S., Rifai N., Libbi P. et al. Effect of atorvastatin on c-reactive protein on patients with acute coronary syndromes: a substudy of MIRACL trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2002. - vol. 39. - P. 322-323.
41. Kipshidze N., Rogava M., Gudushauri M. Viral myocardites as predictor of dilated cardiomyopathy. Heart disease. New trend in research diagnosis and treatment. - Washington: 2001. - 321 p.

42. Liuzzo G., Goronzy J.J., Yang H. et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes // *Circulation*. - vol. 101. - P. 2883-2888.
43. Loscalo J. Significance of lipoproteins level in CHD // *Atherosclerosis*. - 2001. - N10. - P. 672-679.
44. Maher V., Brown B. Lipoprotein (a) and coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* - 1995. - N6. - P. 229-235.
45. Refsun H. Total homocystein guidelines for clinical laboratory determination // *Lab. Medica International*. - 2002. - N7-8. - P. 14-24.
46. Reisen W., Robert D. Prevalenced lp(a) excess in coronary artery disease // *Am. S. Cardiol.* - 1997. - vol. 67. - P. 1039-1045.
47. Rubart M., Zipes D. Nitric oxide hope for patients with arterial fibrillation // *Circulation*. - 2002. - N22. - P. 2764-2766.
48. Shumak S., Campbell N. Intraindividual variation in lipid and lipoprotein levels // *Can. Med. Assoc. J.* - 1998. - vol. 149. - P. 843-844.
49. Stary H. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults // *Atherosclerosis*. - 1999. - vol. 88. - P. 1-32.
50. Simon A., Castro A., Kaski J. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2001. - N 54(20). - P. 211-217.
51. Triplett D. Laboratory evaluation of thrombophilia // *Clin. Lab. News*. - 2002. - vol. 28. - P. 12-13.
52. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evolution and treatment of high blood cholesterol in adults // *Final Report. Circulation*. - 2002. - vol. 106. - P. 3143-3421.
53. Ueland P. The controversy over homocystein and cardiovascular risk // *Am. J. Nutr.* - 2000. - vol. 72. - P. 324-332
54. Ulterman G. Association of levels of Lp(a), plasma lipids and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography // *Science*. - 1998. - N249. - P. 904-910.
55. Vila N., Castillo J., Davalus A. et al. Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke // *Stroke*. - 2003. - vol. 34. - P. 3671-3675.
56. Warty T., McKeveney T., Dukes Ch. et al. Lipoprotein (a) increased in coronary artery disease // *Clin. Chem.* - 1998. - vol. 36. - P. 951.
57. Wilson P., Schaefer E E., Larson M. et al. Apolipoprotein A and risk of coronary disease A meta-analysis. *Atheroscler Tromb. Vasc. Biol.* - 1996. - vol. 16. - P. 1250-1255.

## SUMMARY

### MODERN VIEW ON BIOCHEMISTRY OF ATHEROSCLEROSIS

**Rapava E., Akhvlediani M., Emukhvari M.**

*Tbilisi State Medical University; Institute of Medical Radiology*

The article summarizes the literature data on clinical chemistry of pathogenesis of atherosclerosis. According to the up-to-date view, atherogenic are considered the products of chemical modification of LDL, rather than LDL themselves. The modification is created by means of the free radicals or reactive oxidised nitrogen species (RONS). Their rapid and uncontrollable generation

in the body may become a prerequisite for the development of a number of diseases and pathological processes, such as atherosclerosis, neurological, malignancies, aging and inflammation and etc... The article describes the chemical nature of free radicals, the mechanism of their action and chain character of their generation. The particular attention is paid to nitric oxide, which is recognized in a broad array of biologic systems, namely, actions on vascular endothelium and mediating macrophage activity.

The mechanisms of cell protection from the toxic action of RONS have been elucidated. Based on the experimental data presented, extremely large doses of antioxidants may lead to health problems, rather than confer benefits, because RONS are involved in the mechanisms which increase the survival of cells at unfavourable conditions. The complete impairment of their generation promotes the weakening of cell immunity.

The article describes the means to provide cellular cholesterol homeostasis and the uptake of chemically modified LDL by macrophage scavenger receptors. Macrophages consume excess modified lipoprotein becoming foam cells. Foam cells accumulate, releasing growth factors and cytokines that stimulate the migration of smooth muscle cells from the media to the intima, where they proliferate, produce collagen and take up lipid, potentially becoming foam cells which are the main culprits of atherosclerotic changes in the artery walls.

**Key words:** atherosclerosis, lipids, free radicals, antioxidants.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОХИМИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**Рапова Э.А., Ахвледиани М.В., Эмухвари М.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Институт медицинской радиологии*

В статье суммированы современные данные биохимии атерогенеза. Как известно, атерогенностью обладают не сами липопротеины низкой плотности, а продукты их модификации, осуществляемой свободными радикалами, быстрая и бесконтрольная генерация которых может стать предпосылкой таких тяжелых заболеваний. В работе описана химическая природа свободных радикалов, механизм их действия, цепной характер их образования. Особое внимание уделено метаболизму оксида азота, приводящего к эндотелиальной дисфункции и развитию атеросклероза. Освещен вопрос о механизмах защиты клетки от токсического воздействия свободных радикалов. Приведены собственные данные о нецелесообразности чрезмерного подавления свободных радикалов. Описаны пути, по которым нормально функционирующая клетка осуществляет гомеостаз холестерина и механизм превращения макрофагов в пенные клетки.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*



## КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ГРУЗИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ВОЗРАСТЕ 40-55 ЛЕТ НОРМАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АКСЕЛЕРАНТОВ

Надашвили Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека

Изучение конституции человека требует решения многих проблем, так как среди ученых по сей день не существует единого мнения по данному вопросу. С этой точки зрения интерес вызывает как определение индивидуально-личностных характеристик, так и исследование возможных взаимосвязей с антропометрическими данными. [1,2,5,6].

Малочисленны исследования, посвященные вопросам психологических категорий акселерантов. [3,4,7,8]. Исходя из этого, целью исследования явилось определение индивидуально-личностных характеристик (характер, темперамент, интеллект, установка) женщин и мужчин грузинской популяции в возрасте 40-55 лет, и акселерантов.

**Материал и методы.** Исследуемый контингент нами разделен на 3 возрастные группы: 40-44 года (15 женщин, 10 мужчин); 45-49 лет (15 женщин, 17 мужчин); 50-54 лет (25 женщин, 23 мужчин). Нами наблюдались 100 акселерантов, из них 45 женщин и 55 мужчин. Также определяли количественные показатели психологических категорий (темперамент, характер, интеллект, ус-

тановка), на основе чего устанавливался конституциональный тип для каждого индивидуума.

**Результаты и их обсуждение.** В возрастной группе женщин 40-44 лет у 4-х из 15 женщин выявлен меланхолический темперамент; флегматический у 3-х; холерический у 2-х; сангвинический у 6 женщин. По характеру интровертами оказались 7 женщин, экстравертами - 8. Логический интеллект обнаружен у 2-х женщин; вербальный у 3-х, математический у 5 женщин. С точки зрения установки возбудимых было 8 женщин, со статической установкой - 7, с динамической установкой - 8 женщин.

В той же возрастной группе (10 мужчин) меланхолический темперамент выявлен 2-х мужчин, флегматический у 3-х, холерический у 2-х, сангвинический у 3-х. По характеру интровертами оказались 5 мужчин, экстравертами также 5. Логический интеллект выявлен у 1-го мужчины, вербальный – также у 1-го, математический у 1-го. С точки зрения установки возбудимость отмечалась у 5-и мужчин, статичность - 6-и, а динамическая установка у 4-х мужчин.

Таблица 1. Показатели количественного анализа психометрических характеристик женщин и мужчин грузинской национальности, старшего возраста (40-44 лет) нормального физического развития

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	Меланхолики	Флегматики	Холерики	Сангвиники	Интроверты	Экстраверты	Логический	Вербальный	Математический	Возбудимые	Статичные	Динамичные
Женщины (15)	4	3	2	6	7	8	2	3	5	8	7	8
Мужчины (10)	2	3	2	3	5	5	1	1	1	5	6	4

В возрастной группе 45-49 лет (15 женщин) меланхоликов не обнаружено; флегматиками оказались 9 женщин, холериками - 3, сангвиниками - 3. По характеру интроверсия отмечалась у 9-и женщин; экстраверсия у 6-и. Логический интеллект выявлен у 1-ой, вербальный у 2-х, а математический у 3-х женщин. По установке возбудимость отмечалась у 6-и женщин, статичность у 9-и, динамичность у 6-и женщин.

В той же возрастной группе из 17 мужчин по темпераменту меланхоликами оказались 3, флегматиками-5, холериками-2, а сангвиниками-7. По характеру интровертами оказались 8 мужчин, экстравертами - 9. Логический интеллект выявлен у 3-х мужчин, вербальный – 2-х, а математический – 2-х. По установке возбудимость отмечалась у 9-и мужчин, статичность у 8-и, динамичность у 9-и мужчин.



Таблица 2. Показатели количественного анализа психометрических характеристик женщин и мужчин грузинской национальности, старшего возраста (45-49 лет) нормального физического развития

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	Меланхолики	Флегматики	Холерики	Сангвиники	Интроверты	Экстраверты	Логический	Вербальный	Математический	Возбудимые	Статичные	Динамичные
Женщины (15)	0	9	3	3	9	6	1	2	3	6	9	6
Мужчины (17)	3	5	2	7	8	9	3	2	2	9	8	9

В возрастной группе женщин 50-54 лет (25 женщин) 3 женщины оказались меланхоликами, 8 - флегматиками, 4 - холериками и 10 - сангвиниками; по характеру - 13 интровертов и 12 экстравертов; по интеллекту - 3 женщины имели логический тип, 6 - вербальный и 4 - математический. По установке 13 женщин имели возбудимую, 12 статическую и 13 динамическую установку.

В той же возрастной группе мужчин (23 мужчин) по темпераменту 3-ое оказались меланхоликами, 9 - флегматиками, 4 - холериками и 7 - сангвиниками. По характеру выявлено 11 интровертов и 12 экстравертов мужчин. По интеллекту 2-ое имели логический интеллект, 3 - вербальный, 3 - математический. По установке 12 мужчин имели возбудимую, 12- статическую и 11 – динамическую установку.

Таблица 3. Показатели количественного анализа психометрических характеристик женщин и мужчин грузинской национальности, старшего возраста (50-54 лет) нормального физического развития

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	Меланхоличный	Флегматики	Холерики	Сангвиники	Интроверты	Экстраверты	Логический	Вербальный	Математический	Возбудимые	Статичные	Динамичные
Женщины (25)	3	8	4	10	13	12	3	6	4	13	12	13
Мужчины (23)	3	9	4	7	11	12	2	3	3	12	12	11

На основании анализа данных исследования нами установлено, что среди акселерантов женщин грузинок (45 женщин), по темпераменту выявлено 9 меланхоликов, 13-флегматиков, 13-холериков и 10-сангвиников. По характеру 21 интровертов, а 24 были экстравертами. По интеллекту 5 женщин имели логический, 6-вербальный и 11- математический интеллект. По установке 25 женщин имели возбудимую, 20 - статическую

и 25-динамическую установки. Среди грузинских акселерантов мужчин (55 мужчин) обнаружено 10 меланхоликов, 19 флегматиков, 12 холериков и 14 сангвиников. 30 оказались интровертами, а 25 экстравертами. По интеллекту 6 мужчин имели логический, 10 вербальный и 6 математический интеллект. По установке 24 мужчины были возбудимой, 31 статической и 24 динамической установки.

Таблица 4. Показатели количественного анализа психометрических характеристик женщин и мужчин грузинской национальности, акселерантов

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	Меланхоличный	Флегматики	Холерики	Сангвиники	Интроверты	Экстраверты	Логический	Вербальный	Математический	Возбудимые	Статичные	Динамичные
Женщины (45)	9	13	13	10	21	24	5	6	11	25	20	25
Мужчины (55)	10	19	12	14	30	25	6	10	6	24	31	24

Нами установлено, что женщины грузинской национальности в возрасте 40-55 лет нормального физического развития, в основном, имеют флегматический темперамент, по характеру являются интровертами, имеют средний логический и вербальный интеллект, с константно-стабильной, твердо-динамической средней возбудимостью, конфликтно-статической установкой конституционального типа, т.е. они имеют собственный внутренний мир, интересуются личными переживаниями, являются несколько замкнутыми, с субъективной ориентацией. Они обладают высоким уровнем интеллектуальной активности, средним логическим и вербальным интеллектом и имеют конфликтно-статическую установку.

Мужчины грузинской национальности в возрасте 40-55 лет, нормального физического развития как и мужчины молодого возраста, в основном, имеют сангвинический темперамент, являются экстравертами, имеют средний логический интеллект и пластическо-динамическую, константно-стабильную установку; они принадлежат к гармонично-динамическому конституциональному типу; являются социальными, их интересы направлены к внешнему миру, объективности, характеризуются импульсивностью, оптимистичностью, любят смеяться, радоваться, предпочитают лидерство, проявляют склонность к агрессии, неуравновешены, подвижны, имеют константно-стабильную установку, гармонично-динамичный конституциональный тип.

Грузинские женщины и мужчины акселеранты имеют флегматичный темперамент, в основном, интроверты, со средним логическим и средним математическим интеллектом и конфликтно-статической установкой конституционального типа, т.е., они интересуются собственными переживаниями, являются замкнутыми, направлены к субъективности, характеризуются средней интеллектуальной активностью и являются конфликтными психологическими типами.

## ЛИТЕРАТУРА

- Либин А.В., Паралис С.Э. Стилевые характеристики индивидуальности // Методологические и теоретические проблемы современной психологии. – М. – 1988. – с. 127-128.
- Надирашвили Ш. А. Фиксированная установка и перцептивно-моторная активность // Сб. эксп. исслед. по псих. установке. Т.5. Тбилиси, 1971.
- Никитюк Б.А. Новые объяснения причин акселерации развития // Вопр. особенностей физиол. систем детей и подростков. – М., 1977г. II. – с.228-229.
- Острополец С.С., Нагорная Н.В. Современные аспекты акселерации // Педиатрия. – 1978. – 8. – с. 85-87.
- Eysenck H.Y. The structure of human personality. – London: Methuln, с”, 1960 (2<sup>e</sup> ed.), - 448 p..
- Tajfel H. Human groups and social categories. – Cambridge: 1981.
- Takahashi E. Secular trend in milk consumption and growth in japan // Hum. Biol. – 1984. – vol. 56, #3. – p. 427-434.
- Wolanski N. Current problems of the secular trend in human

populations // Hum. Growth Dev. 3<sup>rd</sup> Int. Congr. Auxol., Brussels, Aug 26-30, 1982. – New York, Londos, 1984. – p. 225-233.

## SUMMARY

### QUANTITATIVE ANALYSIS OF PSYCHOMETRIC INDICATORS AMONG 40-55 YEARS OLD ACCELERANT GEORGIAN MEN AND WOMEN OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT

Nadashvili L.

Tbilisi State Medical University

Determination of individual characteristics of a human being causes much interest. Furthermore, you can seldom come across the studies about determination of psychological categories of accelerants.

The aim of the present work was to determine quantitative analysis of psychometric indicators among 40-55 years old accelerant Georgian men and women of normal physical development for given age scales as well as to determine personal characteristics of each person to be researched. On the basis of conducted research we may shape out, that older Georgian women are characterized with phlegmatic temperament and introversive character. They are observed to have average degree of logic and verbal intellect; constitutional types of mid exciting, conflicting and static mood. While elder Georgian men have sanguine temperament, they are characterized with extroversive character, average degree of logic intellect, plastic-dynamic and constitutional-stable mood; they are considered to be harmonic and dynamic constitutional types.

We have also established that Georgian accelerant men are observed to have phlegmatic temperament, extroversion, average mathematical intellect and conflicting and static mood. Accelerant Georgian women displayed phlegmatic temperament, extroversion, average logic intellect, and conflicting and static mood. But still they were observed, though seldom, to have harmonic and dynamic character.

**Key words:** psychometric, temperament, melancholic, phlegmatic, choleric, sanguine, introvert, extrovert, intellect, logic, verbal, mood, conflicting, static, plastic, exciting, harmonic, dynamic, constitutional types, accelerant.

## РЕЗЮМЕ

### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ГРУЗИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ВОЗРАСТЕ 40-55 ЛЕТ НОРМАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АКСЕЛЕРАНТОВ

Надашвили Л.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека

Определение индивидуально-личностных особенностей человека вызывает большой интерес, особенно в условиях недостаточности научных разработок по вопросам психомет-

рических характеристик женщин и мужчин грузинской национальности.

Целью работы явился количественный анализ психодинамических показателей грузинских женщин и мужчин старшего возраста 40-55 лет нормального физического развития, а также акселерантов и определение личностных характеристик исследуемого контингента. В результате проведенного исследования установлено, что грузинские женщины старшего возраста, в основном, имеют флегматический темперамент, по характеру у них отмечается интроверсия. Из подвигов интеллекта у них отмечается средний логический и средний вербальный интеллект. По установке средне возбужденные, конфликтно-статические конституциональные типы. Мужчины грузинской национальности старшего возраста, в

основном, имеют сангвинический темперамент, по характеру экстраверты, со средним логическим интеллектом, пластико-динамической, константно-стабильной установкой и имеют гармонично-динамический конституциональный тип.

Нами установлено также, что у грузинских мужчин акселерантов отмечается флегматичный темперамент, по характеру - интроверсия, по интеллекту - средний логический и математический интеллект, конфликтно-статическая установка. Грузинские женщины акселеранты характеризуются флегматичным темпераментом, интроверсией, имеют средний логический интеллект и конфликтно-статическую, реже гармонично-динамическую установку.

*Рецензент: д.м.н., проф. Ш.А. Надирашвили*

\* \* \*