

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

---

ISSN 1512-0112

No 5 (134) Май 2006

---

ТБИЛИСИ-NEWYORK



**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ**

**Медицинские новости Грузии**  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

**No 5 (134), 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:

- Цуцкиридзе Б.Н., Джанани С.В., Мгалоблишвили Г.И.**  
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В ВОЕННОМ ГОСПИТАЛЕ ..... стр. 7
- Хуцишвили К.Р., Магалашвили Р.Д., Тохадзе Л.Т., Гоподзе Л.Н., Толорая П.О.**  
РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ РАН ..... стр. 10
- Pheradze I., Pheradze T., Tsilosani G., Goginashvili Z., Mosiava T.**  
MICROSURGERY WITHIN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF EXTREMITIES ..... стр. 13
- Беликов Ю.Н., Иашвили Б.П., Цуцкиридзе Н.И., Таргамдзе К.Т., Карселишвили И.Г.**  
ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОЖОГОВЫХ ТРАВМ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО  
ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ..... стр. 16
- Khelashvili V., Gogorishvili I., Metreveli I., Tsintsadze A., Botsvadze T.**  
PATENT DUCTUS ARTERIOSUS ENDOVASCULAR CLOSURE BY AMPLATZER DUCT OCCLUDER ..... стр. 19
- Lominadze S., Grigolia G., Katsitadze Z., Mikeltadze D., Khazaradze D.**  
SURGERY FOR ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION: THE IMPACT OF  
RESIDUAL IMR ON LATE SURVIVAL ..... стр. 23
- Mezvrishvili Z., Managadze L.**  
IS BLEOMYCIN NECESSARY IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF CLINICAL STAGE I  
NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER? ..... стр. 25
- Джикия И.В., Рижвадзе М.А., Джангидзе М.А.**  
ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ И СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ СИСТЕМЫ  
ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ..... стр. 28
- Папуашвили Г.Ш., Гагуа Р.О., Ниуа Н.Г.**  
ТЕМОЗОЛОМИД – НОВЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ..... стр. 31
- Тархан-Моурави И.Д., Ломая М.М.**  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ ПРИ  
ХРОНИЧЕСКИХ РИНИТАХ ..... стр. 35
- Кобахидзе Г.Д., Вадачкория Н.Р.**  
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭНДООПАЛЕСЕНСОВ НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБА  
С ПОМОЩЬЮ РАСТРОВОГО МИКРОСКОПА ..... стр. 39
- Менабде Г.Т., Натрошвили Н.Д., Натрошвили Т. Д.**  
ОЗОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА ..... стр. 43
- Пиtava М.Т., Джаши И.М.**  
ВЛИЯНИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫХ РИСК-ФАКТОРОВ НА КОРОНАРНЫЙ РИСК ..... стр. 46
- Чигогидзе Т.Г., Симония Г.В.**  
ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИЛЕТА У БОЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ  
ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ..... стр. 49
- Gegenava M., Kavtaradze G.**  
RISK FACTORS FOR CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA ..... стр. 55
- Mitaishvili N., Danelia M.**  
PERSONALITY TYPE AND CORONARY HEART DISEASE ..... стр. 58
- Каджая Н.Р., Вирсаладзе Д.К., Ткешелашвили Б.Д., Джавашвили Л.В., Джугели М.К.**  
ЭНДОКРИННО-ОБМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА  
С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ..... стр. 60
- Вирсаладзе Д.К., Чарквани Н.Л., Адамия Н.А., Хуцишвили М.П., Схиртладзе М.Г.**  
УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА В КРОВИ ПРИ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ..... стр. 64

<b>Арабидзе С. Ю.</b> ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ .....	стр. 67
<b>Сихарулидзе З.Д., Копалиани М.Г., Киласония Л.О.</b> СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И СОСТОЯНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ И БУПРЕНОРФИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ В ПЕРИОД АБСТИНЕНЦИИ .....	стр. 72
<b>Кикнадзе Н.Г., Букия Т.Ш., Картвелишвили Е.Ю.</b> ЦИТОКИНЫ И КУРЕНИЕ ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ НА ФОНЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА .....	стр. 76
<b>Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.</b> АНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО .....	стр. 80
<b>Phagava N., Bakashvili I., Chanturishvili T., Abashidze G., Pagava K.</b> SUBSTANCE ABUSE AMONG ADOLESCENTS IN GEORGIA .....	стр. 83
<b>Gamkrelidze N., Butashvili M., Varabadze K., Kamkamidze G.</b> RARE RECURRENCE OF SEIZURES IN CHILDREN WITH EPISODES OF FEBRILE SEIZURES ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS 6 INFECTION .....	стр. 88
<b>Сирбиладзе П.В., Татишвили Н.А., Кипиани Т.Б., Швангирадзе М.Ш., Кандарели Л.Г.</b> ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И РАННЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ НЕОНАТАЛЬНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ .....	стр. 90
<b>Mdinaradze N.</b> LASER THERAPY IN TREATMENT OF GENERALIZED PARODONTITIS .....	стр. 94
<b>Надашвили Л.А.</b> КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ГРУЗИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ВОЗРАСТЕ 20-40 ЛЕТ, НОРМАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ .....	стр. 97
<b>Касрашвили М.В., Пайлодзе М.В., Датунашвили И.В.</b> ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ $\gamma$ -РАДИООБЛУЧЕНИИ ЯИЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	стр. 100
<b>Надарейшвили Г.Г.</b> ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ДИАПАЗОНА НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ТРАНСПОРТ $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....	стр. 104
<b>Tsartsidze E., Betaneli M.</b> PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOPHENOTYPE IN AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA .....	стр. 107
<b>Китенишвили Д.В.</b> ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ВОРСИНКИ ТОЩЕЙ КИШКИ .....	стр. 109
<b>Крыс В.В.</b> КРЫС В ПРОЦЕССЕ ВСАСЫВАНИЯ	
<b>Джапаридзе Н.А., Хардзенишвили О.М.</b> КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ЭНДОМЕТРИИ В ФАЗЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ .....	стр. 112
<b>Асатиани Г.А., Тохадзе Л.Т., Гоподзе Л.Н.</b> ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ .....	стр. 115
<b>Цинцадзе Д.Г., Хананашвили М.М., Карели Э.А., Имнадзе Е.Д.</b> ДИНАМИКА ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ .....	стр. 118
<b>Гедеванишвили М.Д., Сихарулидзе И.С., Гогитидзе Н.М.</b> ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ПОРОШКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ .....	стр. 121
<b>Каландаришвили К.Г., Сарджвеладзе Н.М., Чикобава Л.Л., Какабадзе З.Ш.</b> НОВЫЙ РАСТВОР ДЛЯ КОНСЕРВАЦИИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ОРГАНОВ .....	стр. 124
<b>Kirvalidze I, Khetsuriani R., Jorbenadze T., Shukakidze A., Kipiani T.</b> HISTOCHEMICAL AND ENZYMEHISTOCHEMICAL ALTERATIONS DURING EXPERIMENTAL CARDIOMYOPATHY .....	стр. 129
<b>Цилосани Н.А., Нанобашвили З.И., Азикури Г.Ш., Бекая Г.Л.</b> ЭФФЕКТ ЛИДОКАИНА И ЛИДОКАИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА РАЗВИТИЕ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....	стр. 132

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В ВОЕННОМ ГОСПИТАЛЕ

Цуцкиридзе Б.Н., Джаиани С.В., Мгалоблишвили Г.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №3;  
Военный госпиталь №367 Министерства обороны РФ*

Одним из основных вопросов военно-полевой хирургии (ВПХ) является лечение огнестрельных ран конечностей. Принцип ранней хирургической обработки ран обсуждению не подлежит, однако хирургическая обработка современной огнестрельной раны представляет определенную трудность ввиду сложных конфигураций раневых каналов и расширения зоны повреждения тканей. Задача предупреждения развития осложнений выполняется только при устранении местных повреждений конечностей путем удаления разрушенных тканей в процессе первичной хирургической обработки (ПХО). Чем обширнее разрушение ткани и тяжелее повреждение костей, тем больше показаний к раннему оказанию тех видов хирургической помощи, которые расцениваются как неотложная хирургическая помощь по жизненным показаниям [2-4,9,10].

В настоящее время при хирургических вмешательствах одним из наиболее перспективных путей подвода тепловой энергии к операционному полю является использование плазменных потоков (ПП). Нарастает интерес к применению ПП в ВПХ, где они находят применение при целом ряде боевых патологий: огнестрельных и минно-взрывных ранениях мягких тканей, конечностей, органов брюшной полости, легких, других органов и систем. Использование ПП стало наиболее актуальным в последние годы, когда одним из приоритетных направлений технического развития в хирургии было определено использование плазменных хирургических комплексов [1,5-8].

Целью данного исследования явилось определение эффективности лечения раненых с огнестрельной патологией конечностей посредством применения плазменных потоков на этапе специализированной медицинской помощи.

Для достижения цели поставлены следующие задачи: проведение сравнительной оценки эффективности результатов клинического применения ПП при огнестрельных ранениях конечностей, в т.ч. с повреждением костей и разработка методов применения ПП при хирургической обработке огнестрельных повреждений

конечностей в целях обеспечения гемостаза и профилактики гнойно-септических осложнений; определение перспективности использования ПП в военно-полевой хирургии на этапах медицинской эвакуации при лечении боевых повреждений конечностей.

**Материал и методы.** В период с 1989 по 2003 гг. в военном госпитале №367 на лечении находились 115 раненых и пострадавших с огнестрельными пулевыми и осколочными ранениями конечностей, в том числе 51 - с огнестрельными переломами конечностей и 64 - с огнестрельными повреждениями мягких тканей конечностей. У 26% раненых наблюдались признаки развития гнойно-септических осложнений. I группу (исследуемую) составили 62 раненых, которым при проведении комплексного лечения применялись ПП, II группу (контрольную) составили 53 раненых, лечение которых проводилось без применения ПП.

Оперативное вмешательство всем пострадавшим выполнялось, как правило, в день поступления и заключалось в ПХО, в том числе и повторной, или вторичной хирургической обработке раны. К ПХО ран, основному вмешательству при данных видах боевой патологии, приступали после стойкой стабилизации состояния раненого. Методика применения ПП в режиме "коагуляция" и "плазменное облучение" была следующая: параллельно краю раневой поверхности накладывали влажную стерильную марлевую салфетку для предупреждения термического поражения краев раны высокотемпературными возвратными турбулентными потоками, отраженными от раневой поверхности, газовой эмболии и для временного снижения интенсивности кровотечения из стенки раны. Угол наклона плазменного потока по отношению к плоскости раневой поверхности составлял 30-45 градусов. Поступательными и круговыми движениями вдоль раневой поверхности, на расстоянии 5-15 мм, проводилась ее обработка. После рассечения мягких тканей и удаления свободно отделяемого и некротического детрита раневую поверхность обрабатывали ПП, под воздействием которых мгновенно испарялись оставшиеся нежизнеспособные ткани и экссудат, по ходу воздействия происходили

коагуляция и гемостаз, образовывалась коагуляционная пленка. Всего было выполнено 708 сеансов облучения ПП, из них в группе с огнестрельными переломами – 406 сеансов. При выявлении в дальнейшем очагов девитализированных тканей обработка ПП для испарения некротических тканей осуществлялась в режиме “деструкция”, при котором температура плазменной струи составляла 6000<sup>0</sup>-13000<sup>0</sup>С, длина плазменной струи – 10-17 мм, диаметр – от 1 до 1,5 мм. В режиме “коагуляция” температура плазменной струи составляла 2500<sup>0</sup>-4000<sup>0</sup>С, длина плазменной струи - 8-14 мм, диаметр – от 1,5 до 2 мм. Сосуды более 2 мм в диаметре в обязательном порядке, дополнительно, прошивались. В режиме “плазменное облучение” температура составляла 40<sup>0</sup>-60<sup>0</sup>С за счет увеличения расстояния между плазменным факелом и раневой поверхностью до 2-5 см.

Особенности методики применения ПП при ПХО в I группе заключались в следующем: 1) рассечение кожи производили стальным скальпелем через рану, а при сквозных огнестрельных ранах – со стороны входного и выходного отверстий. Подкожная жировая клетчатка рассекалась ПП в режиме “рассечение” в течение 1,5-2,5 минут, при этом достигался эффект окончательного гемостаза из рассекаемых тканей; 2) проводилось широкое рассечение апоневроза с дополнительными поперечными разрезами в области углов раны. В этот момент ПП применялись с бактерицидной целью в режиме “плазменное облучение” по ходу мышечных тканей в течение 1,5-2 минут; 3) послойное иссечение нежизнеспособных мышц с очагами некроза проводилось во всех случаях. Удалялись все выявленные инородные тела, костные фрагменты и т. д. Окончательный гемостаз обеспечивался ПП в режиме “коагуляция” в течение 2-3 минут; 4) фрагменты поврежденной кости не обрабатывались, за исключением острых концов, способных вызвать вторичную травматизацию тканей. С гемостатической и бактерицидной целью края костных отломков обрабатывались ПП в режиме “коагуляция” в течение 2-3 минут; 5) на мышцы накладывались редкие швы. ПП использовались на этом этапе в режиме “плазменное облучение” с подсушивающей и бактерицидной целью, в течение 2-3 минут.

Полученные в результате исследования данные обработаны статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Microsoft World Excel 2000 и Word 2000.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении результатов лечения раненых исследуемой группы нами установлено, что наилучший эффект применения ПП в комплексном лечении выявлен при их использовании на заключительном этапе хирургической обработки в режиме “деструкция” (для испарения некротических тка-

ней) и “коагуляция” (для тщательного гемостаза и стерилизации раневой полости).

В группе лечившихся ПП сразу после обработки раневая поверхность становилась практически стерильной, число микробных тел на 1 г ткани не превышало 10<sup>1</sup>. В течение первых двух суток после хирургической обработки практически все больные исследуемой группы отмечали субъективное улучшение самочувствия, уменьшение интенсивности боли в области послеоперационной раны, что объясняется анестезирующим эффектом действия ПП. Температура тела в эти дни отмечалась в пределах 37,7<sup>0</sup>±0,2<sup>0</sup>С. Больные второй группы достоверно чаще отмечали наличие выраженных болей в области послеоперационных ран, а температура тела варьировала в пределах 38,0<sup>0</sup>±0,3<sup>0</sup>С.

Далее, в течение трех суток, у раненых исследуемой группы наблюдались прогрессивное улучшение состояния, тенденция к нормализации температуры и достоверному снижению показателей лейкоцитов в периферической крови (11,2±1,3·10<sup>9</sup>/л); лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) составлял в среднем 2,5±0,4. Температура тела в течение этих дней колебалась в пределах 37,3<sup>0</sup>±0,3<sup>0</sup>С, а у больных II группы - в пределах 37,8<sup>0</sup>±0,4<sup>0</sup>С; снижение лейкоцитов в периферической крови наступало в более поздние сроки (в среднем на 3-4-е сутки) и на меньшие значения (до 12,9±1,2·10<sup>9</sup>/л); средние показатели ЛИИ оставались высокими - 2,8±0,4.

На 5-6-е сутки после операции состояние 85% больных оценивалось как относительно удовлетворительное, остальных 15% – как средней тяжести (все с огнестрельными переломами костей). Индекс ЛИИ прогрессивно снижался до уровня 2,1±0,4, улучшались показатели периферической крови, в т. ч. снижалось количество лейкоцитов до 9,1±1,1·10<sup>9</sup>/л. Края ран сохраняли незначительную отечность, на дне и стенках ран появлялась и развивалась грануляция. Температура тела у раненых в течение этих дней находилась в пределах 37,1<sup>0</sup>±0,2<sup>0</sup>С. Уровень микробной обсемененности ран в этот период не превышал 10<sup>1</sup>-10<sup>2</sup> на 1 грамм ткани. При этом после применения ПП в 65% случаев отмечалось отсутствие роста микроорганизмов, в остальных случаях в скудном микробном посеве характер микрофлоры был смешанным, с превалированием стрептококковых и стафилококковых культур. У пациентов II группы в этот период состояние в 58% случаев оценивалось как относительно удовлетворительное, 32% – как средней степени тяжести, 10% – как тяжелое. Индекс ЛИИ снижался незначительно, до уровня 2,4±0,3. Уровень лейкоцитоза уменьшались до 10,7±1,0·10<sup>9</sup>/л. Температура тела отмечалась в пределах 37,4<sup>0</sup>±0,3<sup>0</sup>С. Края ран сохраняли отечность, на дне и стенках ран грануляция не отмечалась. Уровень микробной обсемененности ран в этот период превышал 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> на 1 грамм ткани, характер

микрофлоры был смешанным, с превалированием стрептококковых и стафилококковых культур.

В период 7-10 суток состояние 96% больных исследуемой группы оценивалось как относительно удовлетворительное, у 4% – как средней степени тяжести. ЛИИ в дальнейшем снижался до уровня  $1,8 \pm 0,3$ , количество лейкоцитов находился в пределах нормы  $6,7 \pm 0,8 \cdot 10^9$ /л. Температура тела в течение этих дней находилась в пределах  $36,9^0 \pm 0,3^0\text{C}$ . Уменьшалась инфильтрация окружающих тканей, края раны уплотнялись, покрываясь эпителием. При микробиологических исследованиях в 77% случаев микрофлора не высеивалась, в остальных случаях чаще выявлялись стафилококки и грибки. Во II группе в этот период состояние 64% больных оценивалось как относительно удовлетворительное, 32% – как средней степени тяжести, 6% – как тяжелое. ЛИИ снижался до  $2,0 \pm 0,3$ , уровень лейкоцитоза до  $8,9 \pm 0,9 \cdot 10^9$ /л. Уменьшалась инфильтрация окружающих тканей, края раны уплотнялись, покрываясь эпителием. Температура тела в течение этих дней определялась в границах  $37,1^0 \pm 0,2^0\text{C}$ .

В исследуемой группе к концу 2-й недели на фоне удовлетворительного общего состояния ни в одном случае не отмечено выраженной болевой реакции в ранах, показатели периферической крови у 82% раненых практически нормализовались, при бактериологическом исследовании обсемененность микрофлорой определялась в пределах  $10^2 - 10^3$  на 1 грамм ткани. В этот период у 75% раненых с ушитых ран снимались швы, заживление происходило без осложнений, а температура тела практически у всех пациентов была в пределах нормы. Во II группе, на фоне улучшения общего состояния у 80% раненых, у 35% из них отмечалась болевая реакция раны, лейкоцитоз - в 27% случаев, а ЛИИ - в 23% случаев оставались на умеренно повышенных цифрах. При бактериологическом исследовании у 36% раненых определялась смешанная микрофлора. Уровень микробной обсемененности ран в этот период превышал  $10^3 - 10^4$  на 1 грамм ткани. Температура тела к этому времени у большинства больных нормализовалась. В этот период с ушитых ран у 78% раненых снимались швы, заживление в остальных случаях происходило вторичным натяжением.

Анализ полученных данных свидетельствует, что использование ПП в процессе лечения огнестрельных ран конечностей, в том числе с повреждением костей, способствует улучшению результатов лечения раненых и благоприятно влияет на исход лечения. Применение ПП при данных видах ранений позволяет эффективно решать следующие задачи: 1) профилактику хирургической инфекции огнестрельных ран и снижение количества гнойных осложнений на 23-27%; 2) надежный и окончательный гемостаз по ходу оперативного вмеша-

тельства из сосудов до 1,5-2 мм в диаметре; 3) сокращение времени оперативных вмешательств при огнестрельных ранениях конечностей, в среднем, на 20% и увеличение пропускной способности хирургических этапов на 25%.

В военно-полевой хирургии при обработке огнестрельных ран конечностей применение ПП показано на всех этапах оказания медицинской помощи, особенно на этапах оказания ранней и неотложной хирургической помощи. Простота, надежность и значительное сокращение времени обработки огнестрельных ран позволяют рекомендовать широкое применение данного метода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Брехов Е.И., Ребизов В.Ю., Тартынский С.И., Москалик В.А. Применение плазменных потоков в хирургии. - М.: 1992. - 36 с.
2. Брюсов П.Г., Хрупкин В.И. Современная огнестрельная травма // Воен. мед. журн. - 1996. - N2. - С. 23-27.
3. Гуманенко Е.К. Боевая хирургическая травма. - СПб.: 1997. - 72 с.
4. Ерюхин И.А. О хирургической обработке огнестрельных ран // Воен. мед. журн. - 1992. - N1. - С. 25-28.
5. Жилиев Е.Г., Хрупкин В.И., Марахонич Л.А. и др. Перспективы применения воздушных плазменных потоков в медицине // Воен. мед. журн. - 1998. - N6. - С. 46-50.
6. Кудрявцев Б.П., Москалик В.А., Клепиков С.В. и др. Возможности и перспективы применения плазменных потоков в хирургии // Воен. мед. журн. - 1991. - N11. - С. 21-23.
7. Марахонич Л.А. Применение плазменного потока в лечении огнестрельной раны. // В кн.: Актуальные вопросы организации хирургической помощи раненым в локальных военных конфликтах. - М.: 1996. - С. 55-56.
8. Нечай А.И., Трофимов В.М., Джаиани С.В. и др. Плазменный скальпель // Вестник хирургии. - 1987. - N3. - С. 146-148.
9. Al-Harby S.W. The evolving pattern of war-related injuries from the Afghanistan conflict // Mil. Med. - 1996. - P. 13-17.
10. Batty C.G. Changes in the care of the battle casualty: Lessons learned from the Falkland campaign // Mil. Med. - 1999. - vol. 164. - N5. - P. 336-340.

## SUMMARY

### EXPERIENCE OF APPLICATION OF PLASMA STREAMS FOR THE TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS OF EXTREMITIES IN MILITARY HOSPITAL

**Tsutskiridze B., Jaiani S., Mgaloblishvili G.**

*Military Hospital N367, Ministry of Defence of Russia*

A new technique of complex treatment of fighting wounds of extremities with application of the plasma streams, applied for the treatment of 115 wounded persons in military hospital, showed to be highly effective during the surgical processing of bullet wounds of extremities at all stages of providing medical aid. Use of plasma surgical complexes allows conducting quality

preventive measures against surgical infection, to hermetise firmly the wounded surface, to carry out a reliable and final hemostasis during the course of operative intervention. There is an authentic decrease in quantity of purulent complications, improve-

ment of results of treatment and reduction of average terms of treatment.

**Key words:** plasma streams, gunshot wounds, extremities.

## РЕЗЮМЕ

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННЫХ ПОТОКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ В ВОЕННОМ ГОСПИТАЛЕ

Цуцкиридзе Б.Н., Джанани С.В., Мгалоблишвили Г.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №3;  
Военный госпиталь №367 Министерства обороны РФ*

Новая методика комплексного лечения боевых ранений конечностей с применением плазменных потоков, основанная на опыте лечения 115 раненых в военном госпитале, представляется весьма эффективной при хирургической обработке огнестрельных ран конечностей и показана на всех этапах оказания медицинской помощи. Использование плазменных хирургических комплексов обеспечивает качественную профилактику хирургической инфекции, прочную гермети-

зацию раневой поверхности, проведение надежного и окончательного гемостаза по ходу оперативного вмешательства. Происходит достоверное снижение количества гнойных осложнений, улучшение результатов лечения и уменьшение средних сроков лечения.

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

*Научная публикация*

### РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ РАН

Хуцишвили К.Р., Магалашвили Р.Д., Тохадзе Л.Т., Гоподзе Л.Н., Толорая П.О.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней №4*

Общая защитная реакция организма на травму и инфицирование направлена на изоляцию возникшего очага раздражения и последующую регенерацию поврежденных тканей. Понятие самого иммунитета характеризуется как способ защиты организма от живых тел и веществ, несущих в себе признаки генетически чужеродной информации. В настоящее время общепризнано разделение иммунитета на неспецифический или врожденный и адаптивный или приобретенный [10]. Одним из видов неспецифического или врожденного иммунитета является клеточный фагоцитоз.

В формировании иммунологических реакций определяющее значение, ввиду способности ее клеток к фагоцитозу, принадлежит системе соединительной ткани. При общепринятом в современной иммунологии понимании иммунитета не только как полной невоспри-

имчивости организма, но и как различной степени резистентности, характеристике активности фагоцитоза принадлежит особая роль, поскольку доказан параллелизм между фагоцитарной активностью и степенью резистентности организма к инфекционным и неинфекционным агентам [3,7].

На современном этапе в проблеме заживления раны особое внимание исследователей привлекает течение раневого процесса. Разработаны схемы лечения раны, в которых главными факторами в течении раневого процесса являются локализация раны, бактериальное загрязнение, характер хирургической обработки, применение антибиотиков, квалификация врачей. Однако, даже в условиях современных хирургических клиник, после асептически выполненных операций нарушения заживления ран наблюдаются в 2-5% случаев [1,8]. Та-

кая устойчивость частоты осложнений в заживлении ран побуждает искать ее источники не только во вне, но и в самом организме человека. Частота осложненных заживлений, будучи популяционной характеристикой и сохраняя стабильность на протяжении поколений, позволяет взглянуть на нее, как на еще одно проявление устойчивого, наследственного полиморфизма, столь свойственного популяциям человека и широко известного в современной генетике человека [9].

Целью исследования явилось определение роли фагоцитоза в процессе заживления операционных ран.

**Материал и методы.** На способность клеток соединительной ткани адсорбировать витальные красители исследователи обратили внимание еще давно. Это свойство клеток соединительной ткани позволила Кавецкому Р.Е. предложить способ определения фагоцитарной активности путем внутрикожной инъекции трипановой сини в область медиальной поверхности плеча. Распространение трипановой сини в коже связано с адсорбцией краски волокнистыми структурами соединительной ткани, ее диффузией в основное вещество и поглощением клеточными элементами [цит. по 1].

В исследовании использовали 0,25% раствор трипановой сини, который вводили в медиальную поверхность плеча инсулиновым шприцом в дозе 0,2 мл. Сразу же после введения определяли диаметр пятна ( $D_1$ ) и через 24 ч измеряли его снова ( $D_2$ ). Отношение  $C=(D_2/D_1)^2$  обоих диаметров определяет показатель внутрикожной пробы Кавецкого и характеризует интенсивность фагоцитоза.

С целью определения интенсивности фагоцитоза проба Кавецкого была произведена 199-и больным с различными лапаротомическими ранами в возрасте от 14 до 74 лет. Из них 52-ум больным была произведена резекция желудка, 18-и – ваготомия разного типа, 20-и – язвенная болезнь, 12-и – язвенная болезнь и ваготомия разного типа, 38-и – холецистэктомия, 20-и – аппендэктомия, 17-и – грыжесечение, 2-ум – расправление завернувшихся петель тонкой кишки, 4-м – резекция тонкой кишки, 4-м – операция по типу Гартманна, 3-м – гепатопластика, 9-и больным – спленэктомия.

В зависимости от течения раневого процесса нами выделены 2 группы больных: I группу составили 132 пациента с первичным заживлением лапаротомической раны, II группу – 67 пациентов с осложненным течением раневого процесса (полное или частичное нагноение раны, воспалительный инфильтрат, лигатурные свищи, серозно-геморрагическое выделение из раны). В процентном отношении указанные группы пациентов были примерно сходны с учетом основной патологии, масштаба и вида оперативного вмешательства и обез-

боливания, возраста, способа лечения и постоперационного ведения.

**Результаты и их обсуждение.** Исследование показало, что в первой группе пациентов, у которых отмечалось заживление лапаротомических ран первичным натяжением, отмечались весьма высокие показатели фагоцитоза. Примечательно, что у 66% больных данной группы индекс фагоцитоза  $C$  был зафиксирован в пределах 15-25. Вместе с тем, во второй группе пациентов, у которых отмечалось осложненное течение раневого процесса, аналогичный показатель интенсивности фагоцитоза не превышал 10-и. Таким образом, можно предполагать, что фактор интенсивности фагоцитоза имеет положительную связь с заживлением лапаротомических ран. Чем выше уровень фагоцитоза, тем реже случаи осложнений заживления ран. С увеличением значения пробы Кавецкого выше 15-и, тип заживления раны приближается к заживлению первичным натяжением. При этом следует подчеркнуть, что под уровнем фагоцитоза нами имеется в виду не меняющийся в зависимости от текущих состояний организма уровень, а присущий индивидууму иной уровень фагоцитоза, который будь он высоким или низким, является конституциональным признаком отдельного организма, составляет фон и основу его жизнедеятельности и отчетливее проявляет себя в критических ситуациях, к каким можно отнести оперативное вмешательство и раневой процесс [3,6].

Как всякий процесс, протекающий в живом организме, заживление ран должно характеризоваться не только переменными, но и постоянными параметрами, отражающими те свойства организма, от которых зависят характер течения раневого процесса и особенности заживления ран. Настоящее исследование исходит из концепции иммунобиологического полиморфизма человека, который в значительной мере является наследственным. С этой концепцией связана разработка вопроса об адаптивных возможностях человеческого организма.

Если представить заживление раны, как адаптационный процесс, то задача выявления полиморфных иммунобиологических свойств человека, которые играют роль в определении его адаптивных возможностей в раневом процессе, представляется весьма актуальной. Выявление таких иммунобиологических свойств человека, которые, будучи в норме полиморфными, могут играть роль детерминанта раневого процесса, позволяет индивидуализировать характер заживления раны и дает возможность вероятностного прогнозирования особенностей течения раневого процесса.

Исследование исходит из эволюционно-биологических представлений об эволюционной природе и генетической основе иммунофизиологического полиморфизма организма, о роли этого явления в определении общей

жизнеспособности человека, в том числе и способности противостоять раневой травме [2].

Интенсивность фагоцитоза не только ценный критерий степени резистентности, но и показатель функционального состояния соединительной ткани.

Стимулированная воспалительным процессом фагоцитарная активность отражает состояние организма при раневом процессе. Необходимо отметить, что измененное состояние реактивности ведет к развитию фагоцитоза незавершенного вида, что может привести к хроническим инфекциям [4,5].

Анализ полученных результатов дает возможность ставить следующие акценты: с одной стороны является бесспорным влияние на течение раневого процесса таких внешних факторов, каковыми являются бактериальное загрязнение, масштаб и продолжительность оперативного вмешательства и наркоза, возраст пациента, квалификация хирурга, адекватное оперативное и медикаментозное лечение; с другой стороны, следует учитывать т.н. внутренние факторы, включая феномен фагоцитоза, который связан с генетической конституцией человека и, как генетический маркер, дает возможность прогнозировать особенности заживления раны, исходя не только из состояния раневого процесса на той или иной стадии, но и индивидуальных возможностей организма ответить разным видом заживления при сходных повреждениях и одинаковых способах лечения. Такой подход преследует главную практическую цель: в короткий срок определить, имеется ли повышенная опасность гнойного осложнения раны и тем самым мобилизовать опыт и знание врача на раннее предупреждение этой опасности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рычков Ю.Г. Физиологическая генетика человека в проблеме заживления ран. - М: Наука 1985. - С. 183.
2. Ayola A., Chang C.S., Cirutkovski P.S., Song C.Y. Mechanisms of immune resolution // Crit. Care Med. - 2003. - N 31(8) - P. 558-571.
3. Busti A.J., Hooper J.S., Amaya C.J., Kazi S. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing // Pharmacotherapy. - 2005. - N 25 (11). - P. 1566-1591.
4. Gasllant-Behm C.L., Hart D.A. Genetic analysis of skin wound healing and scarring in a porcine model // Wound Repair Regen. - 2006. - N 14(1). - P. 46-54.
5. Lewis R., Whiting P., ter Riet G., O'Meara S., Glanville I. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of debriding agents in treating surgical wounds healing by secondary intention // Health Technol. Assess. - 2001. - N14. - P. 1-131.
6. Moss P. Cellular immune responses to influenza // Dev Biol. - 2003. - N115. - P. 31-37
7. Stowe R.P., Mehta S.K., Ferrando A.A. et al. Immune responses and latent herpesvirus reactivation in spaceflight // Avia

- Space Environ Med. - 2001. - N 72(10). - P. 884-891.
8. Sumiyam X; Arima X. Surgical Site infection // Nippon Rinsho. - 2002. - N 60(11). - P. 224-229.
9. Thomson P.D. Immunology, microbiology and the recalcitrant wound // Ostomy Wound Manag. - 2000. - N 46(1A). - P. 74-82.
10. Taylor S.V., Cordon L.E., Polk H.C. Early decrease in surface expression of HLA-DQ predicts the development of infection in trauma patients // Clin. Exp. Immunol. - 2000. - N 122(3). - P. 308-311.

## SUMMARY

### THE ROLE OF THE CELLULAR IMMUNITY IN THE PROCESS OF THE OPERATIVE WOUND HEALING

**Khutsishvili K., Magalashvili R., Tokhadze L., Gopodze L., Toloraia P.**

*Department of Surgery N4, Tbilisi State Medical University*

Phagocyte ability of the cells of connective tissue has an essential role in the development of the immune response. The Kavetski test has been applied on 199 patients with different types of the laparotomy wounds (average age – 14-74 years) in order to detect the intensity of the phagocytosis. Based on the peculiarity of the wound process flow, two groups of the patients have been distinguished. The first group (132 patients) included the patients with primary intention of laparotomy wounds; while the second group included 67 patients with complicated dynamics of the wound process (healing by secondary intention, total or partial suppuration, inflammatory infiltrate, ligature fistulas, serous hemorrhagic effusion from the wound). The percentage of the above mentioned groups by the principal disease, volume and type of the surgical intervention, type of the anesthesia, age, follow-up time and method of treatment were about the equal.

Our study showed that the phagocytic intensity positively correlated with the laparotomy wound healing: higher level of the phagocytosis was associated with the less number of the frequency of complications of wound healing.

**Key words:** cellular immunity, phagocytosis, postoperative wounds.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В ПРОЦЕССЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОПЕРАЦИОННЫХ РАН

**Хуцишвили К.Р., Магалашвили Р.Д., Тохадзе Л.Т., Гоподзе Л.Н., Толораия П.О.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургических болезней N4*

Были исследованы показатели интенсивности фагоцитоза по методу Кавецкого у 199-и больных с различными лапаротомическими ранами в возрасте от 14 до 74 лет. Из них 52-ум больным была произведена резекция желудка, 18-и - ваготомия разного типа, 20-и - ульцерорафия, 12-и - ульцерорафия и стволовая ваготомия, 38-и - холецистэктомия, 20-и - аппендэктомия, 17-и - грыжесечение, 2-ум - расправление завернувшихся петель тонкой кишки, 4-м - резекция тонкой



кишки, 4-м - операция по типу Гартмана, 3-м - гепаторafia, 9-и - спленэктомия.

В зависимости от характера течения раневого процесса были выделены две группы больных. I группу составили пациенты с заживлением раны первичным натяжением (132 больных), II группу - 67 пациентов с осложненным течением раневого процесса (полное или частичное нагноение раны, воспалительный инфильтрат, лигатурный свищ, серозно-геморагическое выделение из раны). В процентном отношении указанные группы пациентов с учетом основ-

ной патологии, масштаба и вида оперативного вмешательства, вида обезболивания, способа лечения и возраста были сопоставимы.

Исследование показало, что фактор интенсивности фагоцитоза имеет положительную связь с заживлением раны: чем выше уровень фагоцитоза, тем реже случаи осложнения заживления ран.

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

*Научная публикация*

## MICROSURGERY WITHIN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF EXTREMITIES

**Pheradze I., Pheradze T., Tsilosani G., Goginashvili Z., Mosiava T.**

*Eristavi National Center of Surgery; Clinic of Vascular and Reconstructive Surgery, Tbilisi, Georgia*

Even recently, amputation was regarded as sole way of treatment of majority of extremities' trauma and diseases. Replantation through application of vascular suture was firstly carried out on dog by Carrel and Curthie in 1906. Approximately forty years ago, first clinical data on extremities' replantation became available. In 1962, American surgeon, Malt, managed to be the first in the world in carrying out replantation of right upper extremity on 12 year-old boy. Introduction of the newest methods and, first of all, introduction of microsurgery technique has brought completely advanced tendencies within reconstructive surgery field [1-3]. Today, specially equipped and appropriately staffed microsurgical services perform operations to treat pathology earlier considered as inoperable, and replantations are deemed as routine operations.

Irrespective of that, even today position and role of microsurgery within reconstructive surgery sphere is not yet defined. Necessity of appropriately trained staff, labor-consuming nature and complexity of operations, and, what is of the most importance, expensiveness of methodology poses following problem towards the practicing surgeon: in what cases the microsurgical technique should be applied and should be applied in generally or not? For instance, there is no clear definition of indication criteria of tissue microsurgical transplantation. In such cases, numbers of surgeons prefer not to apply microsurgical technique, thus fairly justifying ignorance of microsurgical methods by risk of anastomosis thrombosis and, accordingly, by risk of death of transplanted tissues [5,8,10]. While

application of classic methodology, no similar complication occurs. The momentum of thinking is deemed as extremely significant issue. Necessity of application of microsurgical technique for rehabilitation of nerves and vessels in case of replantations is not subject of disputes any more. Simultaneously, in cases of the same vascular and nervous diseases and traumas, the general surgical methods are applied again. There are also various pathologies of extremities, treatment of which is implemented through thoroughly approbated surgical methods [1,3,4,6,7,9]. Although, introduction of microsurgery can significantly improve the treatment outcomes of diseases considered as if utterly investigated.

The aim of the investigation: determination of position and role of microsurgery within extremities' reconstructive surgery.

The tasks of the investigation: increasing number of indications for use of micro-surgical technique within extremities' reconstructive surgery; investigation of reasons those driving to unsatisfactory outcomes of the micro-surgical operations; determination of ways to improve both functional and esthetical effect.

**Material and methods.** As already mentioned, application of microsurgery while extremities replantation is not disputable any more. Thus, irrespective to the considerable experience, these very cases are not mentioned in presented paper.

We have considered 294 cases of extremities reconstruction, out of them 149 cases of reconstruction of upper extremities and 145 cases of reconstruction of lower extremities. The patients were provided by clinic-laboratory analysis: determination of tissue deficiency, X-ray, dopplerography, electro-neuro-miography, determination of various types of sensitivity, bio-mechanical tests, and bacteriological analysis. The patients, excluding only four of them, visited the clinic quite later after the very moment of contracting disease or being injured. In 40 cases, infected defects were observed, out of which in 25 cases defects were encumbered by osteomyelitis.

Damage of upper extremities' nerves in 49 cases was caused by fire arm, in 17 cases – by cutting, and in 9 cases – traction damage of brachial plexus. Damage of lower extremities' nerves was caused by fire arm, except 2 cases. In 103 cases, neurolysis was provided, in 113 cases – interfascicular and epineural neurolysis, in 34 cases – autoneuroplastic. N. Suralis was used as autotransplantant. Damage of extremities' vessels was also predominantly caused by fire-arm. Cuttings and pricks were observed only in 11 cases.

While vascular diseases, we applied micro-surgical technique in 7 cases of Parks-Weber disease (skeletalization). In 92 cases of vascular trauma, arteriography was carried out, in 27 cases – autoveinal prosthetisation. Microsurgical operations were done in regards with children, for the purpose to lengthen vessels while correction of grave contractures of lower extremities (7 cases).

Point of tissue transplantation in terms of application of microsurgical technique seems to be subject of constant disputes. Therefore, along with description of cases of microsurgical transplantation of tissues, hereby we consider cases of application of non-microsurgical methods for the purpose to improve defects.

While treatment of large defects of extremities' tissues (71 cases in total), in 11 cases, rotational plastic by tissue flaps from near-by area of defect was carried out; in 9 cases – Italian plastic, in 5 cases – plastic by Phylatov's stalk. Rotation on vascular pedicle was provided only for upper extremity in 19 cases, out of which in 5 cases – by radial flap, in 7 cases – by thoracodorsal skin-muscle flap, in 7 cases – by thoracodorsal skin-muscle periosteum flap. At the same time, we managed to maintain thoracodorsal nerve in 10 cases. Through microsurgical technique, we used tissue complex comprising by iliac crest and thoracodorsal innervated flap for the purpose to fill extremities' defects. For correction of spacious bone-soft tissue defects, an original methodology has been developed: bone-soft tissue complex is preliminary formed on the basis of thoracodorsal flap and vascularized rib. The created complex is taken thereof into defect area by either rotation on neural-vascular pedicle or by free microsurgical transplantation.

It is noteworthy, that in 7 cases of microsurgical transplantation, recipient area was infected (osteomyelitis, and etc.).

Microsurgical operation was carried out through application of "WILD LEITS" diploscopy, monoscopy and special tools.

**Results and their discussion.** Upon completion of operation over nerves, in 97.8% of total cases outcomes were estimated as positive and satisfactory. Reinnervation (from 20 up to 54 motional units) and rehabilitation of sensomotor function was achieved. Level of reinnervation is determined by accuracy of coincidence of connecting nerves' fiber, which, in its entirety, can be achieved only by microsurgical interfascicular suture. In all cases of vascular operations, positive results have been reached. No thrombosis case was observed.

Intercomparison of outcomes upon application of vascular and neural microsurgery versus outcomes upon application of vascular and neural non-microsurgery methods was not considered as essential as far as the spacious relevant statistical data is available. Efficiency of microsurgical methodology within peripheral vascular and neural reconstruction is too evident in comparison with routine methods; thus, there is no doubt in regards with application of micro-surgical methods irrespective of labor-consuming nature and expensiveness of these operations.

Plastic through rotated flaps originated from ambient tissues is absolutely justified if there is a need of filling small superficial defects of extremities. The preferences of rotation of thoracodorsal complex on neural-vascular pedicle are evident in case of large functional defect of brachial region. We managed to achieve positive and satisfactory results in all 22 cases.

While having to choose between plastic routine methods and microsurgical transplantation (38 cases), the preferential features of microsurgical methods became too obvious. It is noteworthy, that the main deficiency of microsurgical transplantation is probability of thrombosis of microanastomosis. However, we could obtain the desired outcomes in all cases. Only in 3 cases the need to reconstruct vein anastomosis occurred. While application of Italian plastic and Phylatov's stalk, the satisfactory results were achieved. However, through these methods, substitution of muscle active in functional point of view is impossible. In addition to that, multiphase operations and obligation of lingering immobilization under non-physiology conditions is too distressing for patients, especially for children, thus unambiguously influencing the quality of treatment. Against it we should underline, that microsurgical transplantation of tissue complexes most frequently was carried out during only one phase, through substitution of all damaged structures, including innervated muscle and bone. Immobilization period has been shortened to minimum, and period of obligato-

ry hospitalization and rehabilitation has been reduced to the shortest possible level.

Therefore, we do believe, that ignorance of microsurgical methods because of microanastomosis thrombosis risk is absolutely unreasonable. In our point of view, contradiction shall be eradicated through perfection of microsurgical technique and leveling of post operational complications.

Microsurgery shall be deemed as method of choice under extremities' reconstructive surgery as far as outcomes achieved through application of microsurgical technique significantly surpass the outcomes those obtained through use of routine surgical methods;  
Leveling of main contraindications associated with microsurgical transplantations shall be implemented through perfection of microsurgical technique as well as optimization of post operational treatment.

## PREFERENCES

1. Богомолов М.С. и соавт. Проблемы микрохирургии. – М.: 1994. - С. 22-24.
2. Джексон И.Т. Последние достижения в пластической хирургии. – М.: “Медицина”. – 1995. - С. 3-80.
3. Кузанов И.Е. Микрохирургия повреждений верхней конечности: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. – М.: 1985. - С. 3-56.
4. Arieh B.S., Hashim H.A. et al. Early microvascular reconstruction of gustilo type III-C lower extremity wound // Microsurgery. – 1999. – N 19(6). – P. 265-271.
5. Buch Gramko D. Congenital malformation of the hand // Scand. J.P.R.S. – 1995. - N9. - P.160-168.
6. Clemenza J.W., Rogers S. et al. Vascular assessment prior to microvascular free fibula flap harvest // Annals of Royal College of Surgeons of England. – 2000. – N 82(2). – P. 122-127.
7. Camp J. Plastic surgery. - Third edition. - ННАС USA: 1999. - P. 5-101.
8. Legre R., Samson P et al. Traitement des pertes de substance du squelette jambier en traumatologie par transfert osseux libre vascularisé de crête iliaque // Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de Appareil Moteur. – 1998. – N 84(3). – P. 264-271.
9. Quinones-Baldrige W.G., Kashyap V.S. et al. Combined Revascularization and Microvascular Free Tissue Transfer for Limb Salvage: A Six-Year Experience // Annals of Vascular Surgery. – 2000. – N 14(2). – P. 99-104.
10. Shwartz I.S. Principles of surgery. - Third edition. – USA: 1987.

## SUMMARY

### MICROSURGERY WITHIN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF EXTREMITIES

**Pheradze I., Pheradze T., Tsilosani G., Goginashvili Z., Mosiava T.**

*Eristavi National Center of Surgery; Clinic of Vascular and Reconstructive Surgery, Tbilisi, Georgia*

Reconstructive surgery of extremities is an object of a special attention of surgeons. Vessel and nerve damages, deficiency of

soft tissue, bone, associated with infection results in a complete loss of extremity function, it also raises a question of amputation.

The goal of the study was to improve the role of microsurgery in reconstructive surgery of limbs.

We operated on 294 patients with various diseases and damages of extremities: pathology of nerves, vessels, tissue loss. An original method of treatment of large simultaneous functional defects of limbs has been used. Good functional and aesthetic results were obtained. Results of reconstructive operations on extremities might be improved by using of microsurgery methods.

Microsurgery is deemed as a method of choice for extremities' reconstructive surgery as far as outcomes achieved through application of microsurgical technique significantly surpass the outcomes obtained through the use of routine surgical methods.

**Key words:** microsurgery, reconstructive surgery, extremities, trauma, tissue complex, auto transplantation.

## РЕЗЮМЕ

### МИКРОХИРУРГИЯ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

**Перадзе И.Т., Перадзе Т.Я., Циლოსани Г.В., Гогинашвили З.З., Мосиava Т.Ш.**

*Национальный центр хирургии им. акад. К. Эристави; Клиника ангиологии и реконструктивной хирургии*

Исходом большинства травм и заболеваний конечностей в недавнем прошлом являлась ампутация. На сегодняшний день, благодаря внедрению микрохирургии в практику реконструктивной хирургии конечностей, производятся операции в случаях, совсем недавно считавшихся неоперабельными.

Однако по сей день не до конца определены роль и место микрохирургии при реконструктивных операциях. Трудность, сложность, необходимость в специально подготовленных кадрах и, что немаловажно, дороговизна методики ставит перед практическими хирургами множество вопросов, требующих ответов: в каких случаях стоит использовать микрохирургию и использовать ли ее вообще?

Целью исследования явилось определение роли и места микрохирургической методики при реконструктивных операциях на конечностях.

Задачи: расширить показания к применению микрохирургической методики в реконструктивной хирургии конечностей; изучить причины неудовлетворительных результатов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах при микрохирургических операциях; определить пути улучшения как функциональных, так и эстетических результатов.

Нами рассмотрены 294 случая использования микрохирургии в реконструктивной хирургии верхних (149 случаев) и нижних (145 случаев) конечностей.

Анализ результатов подтвердил преимущества использования микрохирургической методики. На наш взгляд, в случаях, когда имеется выбор между микрохирургическим и традиционным методом, не следует отказываться от микрохирургии, аргументируя это вероятностью тромбоза. Противоречие должно быть разрешено путем улучшения качества микрохирургической техники и изыскания прогрессивных методов, направленных на предотвращение интра- и послеоперационных осложнений.

Результаты, полученные в случаях применения микрохирургической техники, заметно превосходят таковые рутинных

хирургических методик, поэтому считаем, что микрохирургия должна быть методом выбора при реконструктивной хирургии конечностей.

Основные противопоказания к применению микрохирургической методики должны быть нивелированы за счет тщательной отработки микрохирургической техники и оптимизации консервативного лечения.

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

*Научная публикация*

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОЖОГОВЫХ ТРАВМ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

**Беликов Ю.Н., Иашвили Б.П., Цуцкиридзе Н.И., Таргамадзе К.Т., Карселишвили И.Г.**

*Научно-практический центр термических поражений и пластической хирургии, Тбилиси,*

Широкое внедрение современных медицинских методов в комбустиологии позволило за последнее десятилетие значительно улучшить результаты лечения тяжелообожженных больных, сместить понятие критического ожога с 40 до 60% общей площади поверхности тела (ПТ). Несмотря на достигнутые успехи, летальность при критических и сверхкритических ожогах остается высокой даже в специализированных стационарах и составляет 35-100% [5,6].

Критические и субкритические ожоги, обладая всеми патофизиологическими характеристиками любой тяжелой травмы, несут в себе целый ряд специфических моментов, начиная с шока, тяжелой эндотоксемии, полиорганно-системной дисфункции, метаболических и иммунологических нарушений, проблем инфекции, отсутствия достаточного количества кожных донорских участков и заканчивая экономическими и социально-реабилитационными проблемами. При первичном обширном поражении кожи, вторичная патология развивается практически во всех внутренних органах и системах организма [3,4,6]. При этом степень выраженности висцеральной патологии детерминирована ожоговой травмой, ее размерами и индивидуальными особенностями больного (возраст, состояние иммунитета, сопутствующая патология и др.).

До недавнего времени основным предметом обсуждения в критической комбустиологии являлись шок, противошоковая и инфузионная терапия. Современный же пациент специализированного комбустиологического отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – это не только больной в состоянии шока, но и (что гораздо чаще) тяжелообожженный, оставшийся в живых после фазы острого ожогового шока с багажом целого ряда нерешенных проблем.

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения тяжелых ожоговых травм в условиях специализированного отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Материал и методы.** Нами проанализировано лечение 512-и больных (288 взрослых и 224 детей) с ожогами III,Б – IV степени на площади 30-100% поверхности тела, находившихся на лечении в Тбилисском ожоговом центре за последние 8 лет. Возраст больных колебался в пределах от двух месяцев до 101 года. В 36,3 % наблюдений ожоги кожи сочетались с термоингаляционным поражением дыхательных путей. 48,4 % пострадавших были переведены из районных больниц на 1-7-ые сутки с момента получения травмы. 26-и больным медицинская помощь до поступления в Ожоговый центр не оказыва-

лась они в течение 3-7-и дней самостоятельно лечились домашними средствами. В 81,9% травма носила бытовой характер. Тяжесть ожоговой травмы у взрослых оценивалась по индексу Франка (ИФ). У детей - по площади и глубине термического поражения кожных покровов.

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

**Результаты и их обсуждение.** Как видно из таблицы 1, в последние годы отмечался устойчивый рост доли больных с тяжелой термической травмой. Доля субкритических и критических ожогов у взрослых увеличилась на 46,2% (в основном за счет пациентов преклонного и старческого возраста). Обращает на себя внимание низкое количество производственного травматизма. У детей доля тяжелых ожогов увеличилась почти в 2 раза, в основном, за счет раннего возраста (дети до 4-х лет).

Таблица 1. Распределение по годам больных с субкритическими и критическими ожогами в процентном соотношении ко всем поступившим в ОПИТ (%)

Кол-во больных	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
Взрослые	38,5	39,3	44,5	46,7	46,8	48,6	55,8	56,3
Дети	24,6	27,7	36,4	37,9	37,5	36,4	39,5	41,2
Всего поступило	31,6	33,5	40,5	42,3	42,2	42,5	47,6	48,8

По данным различных авторов непосредственной причиной смерти 50-82% тяжелообожженных является ожоговый шок, 21,7-65,1% таких пациентов погибает на 1-4-ые сутки после травмы [1-3,7,8]. За исследуемый период летальность по причине тяжелого шока у наших больных снизилась с 27,3% до 10,8% у взрослых и с 17,2% до 0% - у детей. В более поздние сроки причиной летальности явились синдром полиорганной недостаточности и сепсис. Если десять лет назад дети с общей площадью ожогов более 60% поверхности тела были обречены, то за последние годы нам удавалось

спасти почти 2/3 таких пациентов. Летальность у детей с критическими ожогами снизилась более чем в 2,5 раза (таблица 3). В 2005 году не отмечено ни одного летального исхода среди детей. У взрослых пострадавших с субкритическими и критическими ожогами летальность за исследованный период уменьшилась в 1,8 и в 1,6 раза соответственно (таблица 2). До недавнего времени пострадавшие с ИФ более 120 усл. ед. относились к прогностически неблагоприятной группе. В настоящее время нам удается спасти почти 42% больных с ИФ > 160 усл. ед.

Таблица 2. Динамика летальности среди взрослых больных в зависимости от тяжести ожогов

Тяжесть травмы	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
субкритический ожог	48,4	45,5	46,2	39,8	35,3	36,7	28,6	27,5
критический ожог	90,2	89,8	77,3	72,3	70,4	63,7	58,1	54,2

Таблица 3. Динамика летальности среди обожженных детей в зависимости от тяжести травмы

Тяжесть травмы	1998 г.	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.
субкритический ожог	72,6	68,3	62,1	49,0	38,4	32,3	28,4	0
критический ожог	84,2	75,3	66,4	53,8	41,7	36,7	34,4	0

Залог выздоровления больных с тяжелой и критической термической травмой кроется в тщательном соблюдении трех основных принципов: 1) интенсивное наблюдение; 2) интенсивное лечение; 3) интенсивный уход за больным. Успех лечения складывается из тесного ежедневного сотрудничества реаниматологов и хирургов.

Нарушения макро- и микро циркуляции в период шока служат основой формирования полиорганных нарушений и сепсиса. Исходя из нашего опыта, адекватная интенсивная терапия (ИТ) обеспечивает выведение больного из состояния даже крайне тяжелого ожогового шока не позднее 36-38 часов. Тактика и стратегия хирургического лечения, а в конечном итоге и исход заболевания, во многом зависят от того, на сколько эффективно и быстро удастся вывести пострадавшего из

критического состояния, и в дальнейшем удержать его гомеостаз в рамках долговременной адаптации. Основными компонентами интенсивного лечения больных с критическими ожогами являются: своевременная и адекватная противошоковая терапия; профилактика и коррекция нарушений гемодинамики, инотропная поддержка; обеспечение адекватного кислородного обмена; поддержание процессов срочной и долговременной адаптации гомеостаза; профилактика и коррекция расстройств микроциркуляции и гемостатического гомеостаза; профилактика и коррекция водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния; поддержание функционального состояния почек и печени; дезинтоксикационная терапия; борьба с раневой инфекцией, профилактика ее генерализации; иммунотерапия; профилактика транслокации микрофлоры из кишечника,

селективная деконтаминация; адекватное восполнение энергозатрат и пластических материалов; активная хирургическая тактика, направленная на скорейшее закрытие ожоговых ран.

Дефицит донорских ресурсов аутокожи становится довольно ощутимым уже при ожогах площадью более 35% поверхности тела, а при критических ожогах - определяет прогноз на выживание. В результате иррационального как общего, так и местного лечения может произойти углубление ожоговой раны. В условиях острого дефицита донорских участков увеличивается общая раневая поверхность, требующая оперативного закрытия, повышается риск генерализации инфекции, значительно ухудшаются прогноз и результаты лечения. При выраженном дефиците донорских участков для временного закрытия ран мы использовали ксено- и гомотрансплантаты.

Основная задача лечения ожогов у тяжелообожженных заключается в активации регенераторных процессов и создании в наиболее короткие сроки оптимальных условий для раннего аутодермопластического закрытия ран. Основной особенностью хирургического лечения тяжелообожженных являются этапные некрэктомии и многократные операции аутодермопластики. Индивидуальный план лечения и тактика этапного планирования ожидаемых результатов позволили нам сократить сроки проведения этапных некрэктомий, аутодермопластик и заживления донорских участков. В настоящее время необходимо признать отсутствие в комбустиологии "идеальной" повязки для глубоких ожогов. В индивидуальном подборе перевязочных средств мы ориентировались на данные цитологических исследований. В каждом конкретном случае эффективным считали препарат, двух-трехкратное использование которого обеспечивает понижение количества нейтрофилов в ране, увеличение числа полибластов, тучных клеток, макрофагов, уменьшение колонизации раны микрофлорой. У пострадавших с циркулярными ожогами туловища или конечностей широко использовали сетки-кровати. Метод требует меньших затрат перевязочного материала, обладает противоположным эффектом. Среди исследованных тяжелообожженных больных пролежни в области крестца или пяточных костей наблюдались лишь в 4,6% случаев.

Каждое хирургическое вмешательство у тяжелообожженных понижает и без того низкую сопротивляемость организма. Больные становятся более восприимчивы к инфекции. В профилактике и борьбе с инфекцией наиболее оправдала себя эскалационно-возвратная тактика антибиотикотерапии. Сразу после операции аутодермопластики, когда трансплантат еще не прижился, а донорские участки не эпителизировались, общая площадь повреждения увеличивается на вели-

чину, равную площади донорских ран. У отдельных больных с критическим ожогом раневая поверхность на этом этапе достигала 85-95% поверхности тела. Естественно, это неминуемо сказывалось на общем состоянии тяжелообожженных и требовало значительного усиления ИТ в пред- и послеоперационном периоде.

Основные показатели результатов лечения у выживших больных с субкритическими и критическими ожогами: первая этапная некрэктомия - на 11,6 сутки после травмы, на площади 10-15% п. т.; среднее количество этапных некрэктомий у одного больного составило 3,7; средний койко-день до первой операции аутодермопластики - 18,4 суток; среднее количество пластических операций у одного больного - 5; интервал между повторными пластическими операциями - 7,6 суток; средний койко-день в специализированном ОРИТ - 42,6 суток; средний койко-день в Ожоговом центре - 96,8 суток.

В последнее десятилетие увеличилась доля больных с тяжелой термической травмой. Лечение таких пациентов должно осуществляться в тесном сотрудничестве квалифицированных комбустиологов-реаниматологов и хирургов в условиях специализированного ожогового центра. Использование достижений современной медицины критических состояний позволяет не только продлить сроки жизни таким пострадавшим, но и существенно расширить верхнюю границу благоприятного прогноза исхода заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вагина И.Р., Бугров С.Н. Основные причины смерти обожженных в восьмидесятые и девяностые годы XX века. // В кн.: Актуальные проблемы термической травмы. - С. Петербург: 2002. - С. 40-41.
2. Крылов К. М., Козулин Д.А., Крылов П.К. Структурный анализ контингента ожогового центра С-Петербурга за 2001 г. // В кн.: Актуальные проблемы термической травмы. - С. Петербург: 2002. - С. 60-61.
3. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. Ожог: руководство для врачей. - СПб.: СпецЛит. - 2000. - 480 с.
4. Самойленко Г.Е. Факторы развития полиорганной дисфункции и ее профилактика при обширных ожогах у детей // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. - т. 4. - N3. - С. 455-458.
5. Слесаренко С.В. с соавт. Профилактика и лечение раневой инфекции у больных с ожогами // Вест. неотложной и восстановит. медицины. - 2003. - т. 4. - N3. - С. 443-447.
6. Сутклифф А. Инфузионная терапия ожоговых пациентов // Освежающий курс лекций. - вып. 7. - VII-IX конгр. европ. ассоциации анестезиологов. - Архангельск: 2002. - с. 187-192.
7. Ahrens K.S., Harkins D.R. Initial resuscitation after burn injury: therapies, strategies and controversies // University of Michigan Trauma Burn Center Saline. - 2000. - N1. - P. 48-176.
8. Gerling J., Meisser C., Reiter A., Oehmichen M. Death from Thermal effect and burn // Forensics Sci. Int. - 2001. - N1-2. - P. 33-41.

## SUMMARY

### RESULTS OF TREATMENT OF SEVERE BURNS IN THE SPECIALIZED INTENSIVE CARE UNIT

Belikov Y., Iashvili B., Tsutskiridze N., Targamadze K., Karselishvili I.

*Research Institute of Thermal Disorders and Plastic Surgery, Tbilisi, Georgia*

The present work is based on the analyses of treatment of 512 patients (228 adults and 224 children) with severe, critical and subcritical thermal injuries in the period from 1998 till 2005. Significant increase of the prevalence of patients with severe and critical burns was revealed in the general structure of the burn traumatism. There is suggestive decrease in lethality of such patients due to optimization of the intensive treatment methods. The key of successful outcome is the close collaboration of the burns intensive care specialists and surgeons. The treatment tactic of severely burned patients has to be based on the individual qualities of the particular patient. The use of the modern intensive care techniques allows not only to prolong the patients life-time, but also to increase the survival rate of patients with critical burns.

**Key words:** critical burn, treatment, intensive care unit.

## РЕЗЮМЕ

### ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ОЖОГОВЫХ ТРАВМ В УСЛОВИЯХ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Беликов Ю.Н., Иашвили Б.П., Цуцкиридзе Н.И., Таргамдзе К.Т., Карселишвили И.Г.

*Научно-практический центр термических поражений и пластической хирургии, Тбилиси,*

Проведен анализ лечения 512-и больных (288 взрослых и 224 детей) с тяжелой, критической и субкритической термической травмой за период с 1998 по 2005 г.г. Выявлен устойчивый рост доли больных с тяжелыми и критическими ожогами в общей структуре ожогового травматизма. За счет оптимизации методов интенсивного лечения отмечено значительное снижение летальности. Залог благоприятного исхода кроется в тесном сотрудничестве комбустиологов-реаниматологов и хирургов. Тактика лечения тяжелообожженных должна строиться на индивидуальных особенностях каждого пациента. Использование достижений современной медицины критических состояний позволяет не только продлить сроки жизни пострадавших, но и расширить верхнюю границу выживаемости больных критическими ожогами.

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

*Научная публикация*

---

### PATENT DUCTUS ARTERIOSUS ENDOVASCULAR CLOSURE BY AMPLATZER DUCT OCCLUDER

Khelashvili V., Gogorishvili I., Metreveli I., Tsintsadze A., Botsvadze T.

*The Jo Ann Medical Center*

Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus (PDA) using various occluding devices and coils is a widely accepted alternative to surgical closure in most pediatric cardiology centers. In spite of these advantages in transcatheter management, the occlusion of the moderate and the large PDA, as well as the application of transcatheter technique to infants and small children remains a challenge. Large delivery catheters, complex implantation techniques, device embolizations, and high incidence of residual shunt are the major drawbacks of previously described techniques [1,5,6]. The Amplatzer Duct Occluder (ADO) (AGA Medical, Golden Valley, MN, USA) is a new device with easy placement. It is reported to have higher rates of occlusion than other occluders currently available for tran-

scatheter closure of PDA [8-10]. This article summarizes our experience, technique, and intermediate-term outcome in 18 patients who underwent attempted transcatheter PDA occlusion using the ADO.

**Materials and methods.** According to the classification adopted by Krichenko et al., 4 patients had A type, 6 had B-type, 6 had C-type, and 3 had E-type PDA. The mean PDA minimal diameter (pulmonary end) was  $6,4 \pm 1,8$  mm (range 4,0mm-12,0mm). We do not use ADO for small PDA closures ( $\leq 3$ mm). The patients weight ranged from 11 to 68kg (mean 14,2); the age ranged from 10 month to 21 years (mean 7,3 years). The ADO pulmonary end diameter was  $5,4 \pm 1,8$ mm (range 4mm-12mm). The pulmonary to systemic flow ratio

(Qp/Qs) ranged 2,3-4 (mean 2,6±1,4). Neither of the patients had high pulmonary pressure (the highest mean pulmonary artery pressure was 35mmHg). Eighteen patients (6 male and 12 female) underwent transcatheter closure of PDA using the ADO during the period from April 2002 through November 2005. The median age of the 18 patients was 7,3 years (range 10 month to 21 years) and the median weight was 14,2kg (range 11 to 68kg). Fifteen patients had symptoms of heart failure and/or failure to thrive. All patients had clinical and echocardiographic findings of PDA. Informed consent was obtained from the patients or their parents.

*Device design.* The ADO is a self-centering cone shaped device made of a 0,004" thick nitinol wire mesh. A 2-mm retention disk assures secure positioning in the PDA. The PDA is closed by the induction of thrombosis, which is accomplished by patches sewn securely into the device. Prostheses are currently available in sized from 4-6mm to 14-16mm. The smaller diameter is at the pulmonary end. The ADO is securely fastened onto delivery cable by screw. It is loaded into a long 5Fr to 7Fr delivery sheath.

*Procedure.* All patients should have a complete physical examination, including four extremity blood pressure measurements. An echocardiogram should be done to confirm

the diagnosis and to rule out the presence of associated lesions, with particular emphasis on the aortic arch and the brunch pulmonary arteries.

Both the femoral vein and the femoral artery are canulated percutaneously. A complete right and left heart catheterization is done with oximetry and pressure measurements obtained in room air. The ductal size and configuration are determined by an aortogram done in the anteroposterior and lateral projections. The minimum diameter, the diameter of the aortic ampulla, and the length of the patent ductus arteriosus are determined from the cineangiogram. The ductus arteriosus is then crossed from the pulmonary artery side using 5F multipurpose catheter. The catheter tip is positioned in the descending aorta at the level of the diaphragm. The position of the catheter is then confirmed by fluoroscopy, oximetry, and pressure monitoring. The multipurpose catheter is exchanged over a 0,035-inch J-tipped length wire for an appropriate (5 to 7F) delivery sheath and dilator. The dilator is removed and the sheath is flushed with heparinized normal saline. A device 1 to 2 mm larger than the smallest diameter of the PDA is selected immersed in saline solution. The delivery cable is passed through the loader and the occlusion device is screwed on clockwise to the tip of the delivery cable (fig. 1).



Figure 1. Amplatzer duct occluder loading system

The device and the loader immersed in the saline solution and the device is pulled into the loader. The loader is introduced into the delivery sheath.

The retention disk is deployed in the descending aorta. The device and the delivery sheath are pulled back as a single unit to the aortic ampulla. The device is pulled firmly against the ampulla and its position is confirmed by angiography. While applying gentle traction to the delivery cable the sheath is retracted and the cylindrical portion of the device is delivered. Aortogram is done to confirm the position of the device. A pulmonary artery hand injection is done through the side arm of the delivery sheath to delineate the length of the device in the pulmonary artery (fig.2). Before releasing the device, if its position is questionable it can be retracted into the sheath and repositioned or removed from the patient. If the device is well positioned it is released by screwing the pin vise to the delivery cable and rotating the cable

counterclockwise. A repeat aortogram is done 15 minutes later to evaluate the aortic arch and the residual shunt across the ductus. A pullback is done from the left pulmonary artery to look for acquired pulmonary artery stenosis. A pullback is also done from the ascending aorta to the descending aorta to exclude acquired coarctation. We administer heparin at 100 U/kg after femoral artery access has been obtained. Cefazolin is administered intravenously in all patients before placement of the Amplatzer Duct Occluder, and Cephalexin was administered orally for 24 hours. Patients who were allergic to cephalosporins received other antistaphylococcal antibiotics. Endocarditis prophylaxis is discontinued 6 months after successful duct occlusion. The patient is kept supine for 4 to 6 hours and then gradually ambulated. A chest x-ray, electrocardiogram (ECG), and echocardiogram are done at 24 hours to evaluate the position of the device, shunting across the ductus and the gradient across the aortic arch and the branch pulmonary arteries.



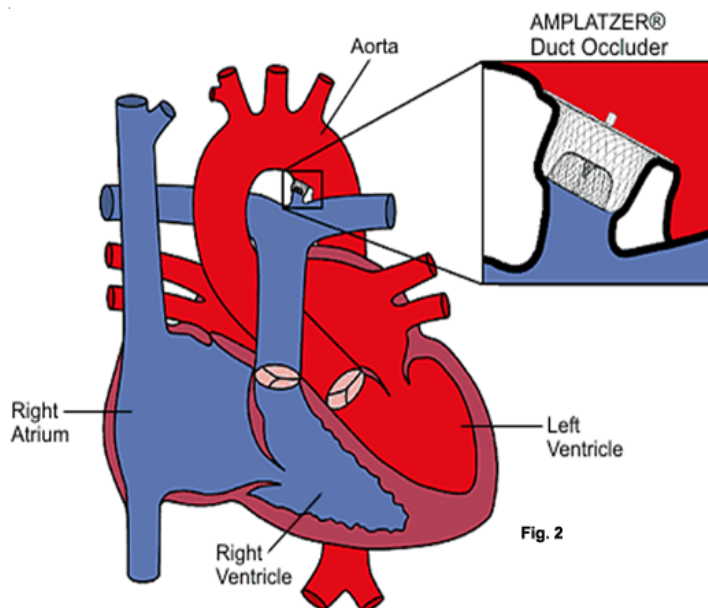


Figure 2. Amplatzer duct occluder position in the patent ductus arteriosus

**Statistical analysis.** Results are expressed as mean value  $\pm$  standard deviation (SD), with confidence intervals given where applicable.

**Results and discussion.** In all patients device was easily delivered and deployed. Complete angiographic closure at the end of the procedure was present in 16 out of 18 patients (90%), but there were evidences of complete PDA closure during first 12 hours. Foaming (minor diffuse leak through the Dacron fabric and no contrast jet) was seen in 16 patients (98%) but disappeared within 8-12 minutes. Fluoroscopy time was  $6,9 \pm 5,9$  minutes (3,9-15min). No complications were observed.

**Follow-up.** The large majority of the patients were discharged within 24 hours. All patients had a chest X-ray and complete two-dimensional and color echocardiographic studies in 24 hours and at 1 and 3 months post-procedure, and then serially every 6 months thereafter. Special attention was paid to residual ductal flow, left pulmonary artery or aortic obstruction, and wire fractures.

**Complications.** Inadvertent device embolization to the pulmonary artery and occasionally to the descending aorta is the most serious complication of transcatheter closure of PDA[1-11]. In our study the embolization rate was 0%. This can be attributed to the simplicity of implantation technique, the design of ADO, and the oversizing of the ductus.

**Follow-up.** At 24 hours, color Doppler flow imaging revealed complete closure in all 18 patients. During a median follow up interval of 1,5 year (range 0.3 to 3.0 years), all patients had complete closure with no evidence recanalization, migration, wire fracture, thromboembolism, en-

docarditis, or hemolysis. No obstruction of the pulmonary artery or the aorta was noted.

**Drawback.** In the present study we successfully closed PDAs ranging from 4mm to 10mm in diameter. However, none of the currently used occluders, including ADO, is suitable for transcatheter closure in infants and small children [2,3,4]. This is due to the possibility of encroachment in the left pulmonary artery or aorta, causing significant hemodynamic obstructions as a result of protrusion of the occluding device. The PDA as a remnant of the sixth aortic arch forms a 30° angle with the aorta. Since the retention disc of the ADO is at right (90°) angle, it will extend partially into the aorta, particularly in babies with B-type or C-type PDAs, causing partial aortic obstruction. The ADO with its current design is not suitable for transcatheter occlusion of a small PDA with an oblique pulmonary insertion as well as of small residual ductus after surgical ligation. Coil implantation is clearly preferable in these patients (including the cost of the embolization device).

Our experience indicates that the ADO is a highly efficient device that can be safely applied in most patients with PDA. Closure with ADO results in a 100% occlusion rate (based on our limited study) in the short term as well as long term results.

## REFERENCES

1. Amplatz K. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus with an angled disk device (abstract) AGA 3rd International Amplatzer Symposium. – Strasburg. – France. - June 13, 2000.
2. Duke C., Chan K.C. Aortic obstruction caused by device occlusion of patent arterial duct // Heart. – 1999. - N82. – P. 109-111.

3. Hijazi Z.M., Geggel R.L. Transcatheter closure of large patent ductus arteriosus ( $\geq 4$ mm) with multiple Gianturco coils: Immediate and midterm results // Heart. – 1996. - N76. – P. 536-540.
4. Krichenko A., Benson L.N., Burrows P. et al. Anatomic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion // Am. J. Cardiol. – 1989. – N67. – P. 887-880
5. Masura J., Kevin P., Thanopoulos B. et al. Catheter closure of moderate-to large-sized patent ductus arteriosus using the new Amplatzer Duct Occluder: Immediate and short-term results // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. - N31. – P. 878-882.
6. Masura J., Walsh K.P., Thanopoulos B. et al. Catheter closure of moderate-to-large-sized patent ductus arteriosus using new Amplatzer Duct Occluder; immediate and short-term results // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. - N31. – P. 1878-1882.
7. Moore J.W., George L., Kirkpatrick S.E. et al. Percutaneous closure of the small patent ductus arteriosus using occluding spring coils // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. - N23. - P. 759-765.
8. Rao P.S. Coil occlusion of patent ductus arteriosus (editorial) // J. Invasive. Cardiol. – 2001. - N13. – P. 36-38.
9. Rao P.S. Transcatheter closure of moderate-to-large patent ductus arteriosus // J. Invasive Cardiol. – 2001. - N13. – P. 303-306.
10. Rao P.S., Sideris E.B. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: state of the art // J Invasive. Cardiol. – 1996. - N8. – P. 278-288.
11. Sandhu S.K., King T.D. Historical aspects of transcatheter closure of the patent ductus arteriosus // Curr. Interv. Cardiol. Rep. – 2000. - N2. – P. 361-366.
12. Thanopoulos B.D., Hakim F.A., Hiari A. et al. Further experience with transcatheter closure of the patent ductus arteriosus using the Amplatzer Duct Occluder // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. - N35. – P. 1016-1021.

## SUMMARY

### PATENT DUCTUS ARTERIOSUS ENDOVASCULAR CLOSURE BY AMPLATZER DUCT OCCLUDER

**Khelashvili V., Gogorishili I., Metreveli I., Tsintsadze A., Botsvadze T.**

*The Jo Ann Medical Center*

Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus (PDA) using various occluding devices and coils is a widely accepted alternative to surgical closure in most pediatric cardiology centers. In spite of these advantages in transcatheter management, the occlusion of the moderate and the large PDA remains a challenge. The Amplatzer Duct Occluder (ADO) (AGA Medical, Golden Valley, MN, USA) is a new device with easy placement. It is reported to have higher rates of occlusion than other occluders currently available for transcatheter closure of PDA.

18 patients (6 male and 12 female) underwent transcatheter closure of PDA using the ADO. The mean PDA minimal diameter (pulmonary end) was  $5,4 \pm 2,8$  mm (range 4,0mm-12mm). We do not use ADO for small PDA closure ( $\leq 3$ mm). The patients weight range was from 11 to 68kg (mean 14,2kg); the age range 10 month to 21 years (mean 7,3 years). The pulmonary to system-

ic flow ratio (Qp/Qs) ranged 2,3-4 (mean  $2,6 \pm 1,4$ ). All patients had no high pulmonary pressure (the highest mean pulmonary artery pressure was 35mmHg). In all patients device was easily delivered and deployed. Complete angiographic closure at the end of the procedure was present in 16 patients (90%) of 18 patients, but there were evidence of complete PDA closure during first 12 hours. Foaming (minor diffuse leak through the Dacron fabric and no contrast jet) was seen in 16 patients (98%) but was disappeared within 8-12 minute. Fluoroscopy time was  $6,9 \pm 5,9$  minutes (3,9-15min). No complications were observed.

Our experience indicates that the ADO is a highly efficient device that can be safely applied in most patients with PDA. Closure with ADO results in a 100% (in our limited study) occlusion rate at short and long term results.

**Key words:** patent ductus arteriosus, transcatheter closure, amplatzer duct occluder.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЗАКРЫТИЕ ОТКРЫТОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА АМПЛАТЦЕР ДУКТ ОККЛЮДЕРОМ

**Хелашвили В.К., Гогоршвили И.Р., Метревели И.Т., Цинцадзе А.О., Ботсвадзе Т.З.**

*Медицинский центр им. Джо Энн*

Чрезкожная транскатетерная окклюзия открытого артериального протока на сегодняшний день применяется в большинстве детских кардиологических клиник. При этом используются различные эмболизационные устройства. Если транскатетерная окклюзия открытого артериального протока малых размеров ( $\leq 3$ мм) успешно решена, то закрытие открытого артериального протока больших размеров ( $\geq 4$ мм) остается проблемой. С появлением нового окклюдера - Amplatzer Duct Occluder (AGA Medical, Golden Valley, MN, USA) появились новые возможности в решении этой проблемы. В нашей клинике амплатцер дукт окклюдер был использован у 18-и пациентов. Возраст пациентов составил от 10 месяцев до 21 года (средний возраст 7,3 года), вес пациентов - от 11 до 68 кг (средний вес 14,2 кг), размер легочного открытого артериального протока  $5,4 \pm 1,8$  мм (от 4 мм до 12 мм). Соотношение легочного кровотока к системному составило от 2,3:1 до 4,0:1. У всех пациентов окклюдер был успешно имплантирован без каких-либо технических сложностей. У всех 18-и пациентов зафиксировано полное закрытие протока в первые 24 часа. Осложнений во время процедур не отмечалось.

Наш клинический опыт показывает, что данный окклюдер является высокоэффективным средством для закрытия открытого артериального протока средних и больших размеров.

*Рецензент д. м. н., проф. Г.С. Чахунашвили*

## SURGERY FOR ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION: THE IMPACT OF RESIDUAL IMR ON LATE SURVIVAL

Lominadze S., Grigolia G., Katsitadze Z., Mikeltadze D., Khazaradze D.

Cardiac Surgery Clinic "Open Heart", Tbilisi, Georgia

The optimal management of ischemic mitral regurgitation (MR) remains controversial. Mitral regurgitation following acute myocardial infarction adversely affects long term outcome [1,2]. For patients undergoing coronary surgery, revascularization alone may be sufficient [3,4], assuming MR is reversible. With current surgical techniques, surgery has become safer than in the past, and a growing number of surgeons opt to perform mitral annuloplasty at the time of coronary bypass surgery [5]. We summarized our experience with patients undergoing coronary artery

bypass surgery and mitral valve repair.

**Material and methods.** One hundred and twenty two patients underwent coronary artery bypass surgery and mitral valve repair for ischemic MR between the years 1993-2004. Patient age was  $65 \pm 10$  and 89 (73%) were male. Fifty one (42%) were in NYHA class IV, 77 (63%) had LV function grade 3-4, and 103 (84%) had MR grade 4. Euroscore was  $6.5 \pm 2.6$ . Clinical profile and operative details are shown in table.

Table. Base-Line and Intraoperative Characteristics of the Patients

	N	%
<i>Clinical profile</i>		
Male	89	73
Hypertension	78	64
Diabetes	59	48
Peripheral vascular disease	25	20
Pulmonary hypertension	72	59
COPD	71	58
Renal failure (creatinine>2)	26	32
NYHA class III-IV	86	71
LV grade 3-4	77	63
MR grade 3	19	16
grade 4	103	84
Urgent	28	23
<i>Operative details</i>		
Number of grafts		
0	5	4
1	15	4
2	40	33
3	48	39
4	14	11
Cardiopulmonary bypass time (min) $138 \pm 45$ (range 54-387)		
Aortic clamp time (min) $92 \pm 24$ (range 40-214)		
Implanted ring size (mm) $26 \pm 1$		

Patient follow-up was performed by visit to the outpatient clinic, or telephone interview with the patient or the family physician. Statistical calculations were performed using JMP software (SAS Institute Inc.). Categorical data was tested using chi-square or Fisher's exact tests. Continuous variables were analyzed using logistic regression. Kaplan-Meier estimates were used to assess long-term survival. Stepwise multivariate logistic regression was used to determine predictors for operative and for late mortality.

**Results and their discussion.** There were 9 operative deaths (7%). Causes of death were cardiac in 3, stroke in 3, and infection in 3 cases. Predictors for operative mortality were: peripheral vascular disease, diabetes mellitus, poor NYHA functional class, and longer perfusion time ( $p < 0.03$ ).

One hundred and thirteen operative survivors were followed for  $34 \pm 30$  months (range 2-91). There was an overall improvement in NYHA class (mean  $2.2 \pm 1$ ). In 65 (58%) LV

function was grade 1-2. Twenty-eight patients (25%) remained with MR grade 3-4, and mean MR was  $1,6 \pm 1$ . Twenty-one patients died in the follow up period at a mean interval of  $33 \pm 20$  months (range 2-62).

Overall actuarial survival was  $95\% \pm 2\%$ ,  $87\% \pm 4\%$  and  $70\% \pm 6\%$  at 1, 3 and 5 years respectively. Five year survival was 84% and 60% for patients with preserved LV function and reduced LV function respectively ( $p=0,05$ ). Predictors for late mortality were poor LV function, NYHA class IV, age >70 years ( $p < 0,0001$ ). Residual MR was not found to be a predictor for late mortality.

The optimal surgical approach to IMR remains controversial, owing to mixed reports regarding survival of patients with residual MR after CABG. There is widespread agreement regarding the approach to minimal or severe MR in patients undergoing CABG, however the data regarding moderate MR is conflicting. Lam et al have shown that ischemic MR does not reliably resolve with CABG alone, and is associated with reduced survival [6]. Others have shown that LV function, but not residual MR, is the most important factor influencing long-term survival [7,8]. While all patients in our series underwent mitral valve repair, we too found that poor LV function, advanced NYHA class and other age predicted reduced survival. Residual MR did not influence late survival.

Comparisons between patients with moderate MR undergoing CABG alone to those undergoing CABG plus a mitral repair have shown similar operative and long-term results [7,8,9]. However, patients having a mitral procedure tend to have more co-morbidity, poorer LV function, and a higher degree of MR. Survival in these "sicker" patients is comparable to those having CABG alone, while the operative risk is not increased by the additional mitral procedure.

In light of these results, and until prospective randomized studies are available, we feel moderate MR should be treated at the time of surgery. Persistent or recurring MR is due to continuing LV remodeling and altered LV geometry [10]. Procedures that address the left ventricle, as well as use of recently introduced 3-dimensional "ischemic" rings may bring about more stable repair and possibly better survival.

## REFERENCES

1. Blondheim D.S., Jacobs L.E., Kotler M.N., Costacurta G.A., Parry W.R. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. // *Am Heart. J.* – 1991. - N 122. – P.763-71
2. Lamas G.A., Mitchell G.F., Flaker G.C., Smith S.C., Gersh B.J., Basta L., Moye L., Braunwald E., Pfeffer M.A.. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarc-

tion. // *Circulation.* – 1997. - N96. – P.827-33.

3. Duarte I.G., Shen Y., MacDonald M.J., Jones E.L., Craver J.M., Guyton R.A. Treatment of moderate mitral regurgitation and coronary disease by coronary bypass alone: late results. // *Ann Thorac Surg.* – 1999. - N68. – P.426-30
4. Christenson J.T., Simonet F., Bloch A., Maurice J., Velebit V., Schmuziger M. Should a mild to moderate ischemic mitral valve regurgitation in patients with poor left ventricular function be repaired or not? // *J Heart Valve Dis.* – 1995. - N4. – P.484-8.
5. Aklog L., Filsoufi F., Flores K.Q., Chen R.H., Cohn L.H., Nathan N.S., Byrne J.G., Adams D.H. Does coronary artery bypass alone correct moderate ischemic mitral regurgitation. // *Circulation.* – 2001. - N104(suppl I). – P.168-75.
6. Lam B.K., Gillinov A.M., Blackstone E.H., Rajeswaran J., Yuh B., Bhudia S.K., McCarty P.M., Cosgrove D.M. Importance of moderate ischemic mitral regurgitation. // *Ann Thorac Surg.* – 2005. - N79. – P.462-70.
7. Paparella D., Mickleborough L.L., Carson S., Ivanov J. Mild to moderate mitral regurgitation in patients undergoing coronary bypass grafting: effects on operative mortality and long-term significance. // *Ann Thorac Surg.* – 2003. - N76. – P.1094-100.
8. Wong D.R., Agnihorti A.K., Hung J.W., Vlahakes G.J., Akins C.W., Hilgenberg A.D., Madsen J.C., MacGillivray T.E., Picard M.H., Torchiana D.F. Long-term survival after surgical revascularization for moderate ischemic mitral regurgitation. // *Ann Thorac Surg.* – 2005. - N80. – P.570-8.
9. Kim Y.H., Czer L.S.C., Soukiasian H.J., De Robertis M., Nagliato K.E., Blanche C., Raissi S.S., Mirocha J., Siegel R.J., Kass R.M., Trento A. Ischemic mitral regurgitation: revascularization alone versus revascularization and mitral valve repair // *Ann Thorac Surg.* – 2005. - N79. – P.1895-901.
10. Hung J., Papakostas L., Tahta S.A., Hardy B.G., Bollen B.A., Duran C.M., Levine R.A. Mechanism of recurrent mitral regurgitation after annuloplasty. Continued LV remodeling as a moving target. // *Circulation.* – 2004. - N110(suppl II). – P.1185-90.

## SUMMARY

### SURGERY FOR ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION: THE IMPACT OF RESIDUAL IMR ON LATE SURVIVAL

**Lominadze S., Grigolia G., Katsitadze Z., Mikeltadze D., Khazaradze D.**

*Cardiac Surgery Clinic "Open Heart", Tbilisi*

One hundred and twenty two patients with mitral regurgitation grade 3-4 underwent surgery for mitral valve repair with annuloplasty ring. Patient age was  $65 \pm 10$  and 89 (73%) were male. Eighty-six (70%) were in NYHA class III-IV, 77 (63%) had reduced LV function, and mean MR grade ( $\pm$ SD) was  $3,8 \pm 0,4$ . One hundred and thirteen operative survivors were followed for 33 months in average. Overall MR grade improved and was  $1,6 \pm 1$ . Twenty-eight patients (25%) remained with MR grade 3-4. Survival was 70% at 5 years. Predictors for late mortality were LV function, NYHA class IV, and older age. Residual MR did not emerge as a predictor for late mortality.

**Key words:** ischemic mitral regurgitation, coronary artery bypass surgery, mitral valve annuloplasty.

## РЕЗЮМЕ

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ: ВЛИЯНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ МИТРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ломинадзе С.Э., Григолия Г.Н., Кацитадзе З.Дж., Микелтадзе Д.О., Хазарадзе Д.Г.

*Кардиохирургическая клиника "Открытое сердце", Тбилиси*

122-ум пациентам с ишемической митральной регургитацией (III-IV степень) произведена операция пластики митрального клапана с использованием аннулопластического кольца. Сред-

ний возраст пациентов -  $65 \pm 10$  лет, 89 из них (73%) были мужского пола. 86 пациентов (70%) относились к функциональному классу III-IV по классификации NYHA, у 77 (63%) была снижена функция левого желудочка, средняя степень недостаточности митрального клапана составила  $3,8 \pm 0,4$ . 113 пациентов чувствовали себя хорошо через 33 месяца после операции. Степень митральной недостаточности составила в среднем  $1,6 \pm 1,0$ . У 28-и пациентов (25%) оставалась высокая степень митральной недостаточности (3-4). Выживаемость составила 70% в течение 5 лет. Причинами поздней летальности являлись: снижение функции левого желудочка, NYHA функциональный класс IV, пожилой возраст. Остаточная митральная недостаточность не влияла на летальность.

*Рецензент: д.м.н. проф. В.Н. Гетманский*

*Научная публикация*

## IS BLEOMYCIN NECESSARY IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF CLINICAL STAGE I NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER?

**Mezvrishvili Z., Managadze L.**

*(L.G. Managadze - member of the Georgian Academy of Sciences, Prof. M.D., Ph.D)*

*National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia*

The management of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT) still remains the subject of discussion. Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection (RPLND), surveillance and adjuvant chemotherapy are the possible treatment options [2,5-7,9,14]. Patients without risk factors (tumor invasion in lymphatic and/or blood vessels in primary tumor) are candidates of surveillance policy. As to the patients with risk factors, they should undergo to active treatment with RPLND or adjuvant chemotherapy. Since both approaches have approximately the same capability for cure, physicians' choice depends on morbidity of strategies. Due to introduction of nerve sparing technique and almost complete elimination of long-term complications (retrograde ejaculation etc.) [1,10], RPLND still remains commonly applied treatment method. However, because of early morbidity of this procedure majority of the patients choose alternative option – adjuvant chemotherapy. Therefore, to reduce chemotherapy associated toxicity while maintaining high cure rate becomes of utmost importance. The standard schedule for adjuvant chemotherapy in clinical stage I NSGCT is two cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) [2,6]. Change of this regimen to less toxic two cycles of etoposide and cisplatin (EP) was used in patients with patholog-

ic stage II disease diagnosed after post-chemo RPLND [12]. Though, the efficacy of this treatment program in clinical stage I NSGCT as adjuvant setting is not assessed. We applied two cycles of EP chemotherapy in clinical stage I non-seminomatous testicular cancer patients and compared the results to the data of standard adjuvant 2BEP.

**Material and methods.** A total of 41 patients with high risk clinical stage I NSGCT of the testis were treated with adjuvant chemotherapy at our center from October 1994 to June 2005. The criteria for high risk were lymphatic and/or vascular invasion of tumor cells in the primary tumor. Clinical staging included physical examination, measurement of the serum level of  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) and  $\beta$ -subunit of human chorionic gonadotropin (hCG), chest X-ray and computerized tomography (CT) of the abdomen. The chest CT was performed if clinically indicated. The values greater than 15 ng/ml for AFP and 5 U/l for hCG were considered abnormal. The serum markers were measured before and after 1 week of inguinal orchiectomy.

24 patients underwent adjuvant chemotherapy with two standard cycles of BEP (I group) and 17 patients received alternative 2EP regimen (II group). The dosages

of cisplatin (20 mg/m<sup>2</sup> intravenously on days 1 to 5) and etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> intravenously on days 1 to 5) were identical in the two treatment groups and were repeated from day 22. I group patients received 30 mg bleomycin weekly during 6 weeks, while II group patients did not receive this drug. On cisplatin treatment days, patients were continuously hydrated with normal saline given intravenously. If the WBC count was less than 3,000/μl or platelet count was less than 100,000/μl on day 22, the next cycle was postponed for 1 week. Treatment-related toxicity was assessed using the World Health Organization's recommended grading system. Toxicity was analyzed on a per treatment cycle basis. It was defined as the worst toxicity grade observed during a treatment

cycle. Differences in the frequency distribution between the treatment groups were assessed by means of the Fisher's exact test.

At completion of treatment the patients were followed by physical examination, chest x-ray and the serum markers every 3 months during the first year, at 4 month intervals in the second year, and twice per year thereafter. CT scan was performed at 6- (six) month intervals in the first 2 years and once per year afterwards.

**Results and their discussion.** The two treatment groups were balanced with respect to age, primary tumor stage and histology (table 1).

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	2BEP (n=24)		2EP (n=17)	
	n	%	n	%
Age, years				
Median	29,2		28,5	
Range	23-41		21-38	
Stage of primary tumor				
Vascular/lymphatic invasion (T2)	15	62,5	11	64,5
Spermatic cord involvement (T3)	9	37,5	6	35,3
Histology				
Pure embryonal Ca	7	29,2	4	23,5
Embryonal Ca+others	15	62,5	12	70,6
NSGCT, no embryonal Ca	2	8,3	1	5,9

One patient from I group relapsed in the retroperitoneum without elevation of the serum markers in 15 months after adjuvant chemotherapy. Initially, he had a mixed GCT (embryonal carcinoma and teratoma). The patient was treated with RPLND and pathological evaluation revealed mature teratoma. After surgery he was free of disease without any adjuvant chemotherapy during 42 months. There was no relapse in II group. All 41 patients from both groups were alive and relapse-free at a median follow-up time of 75 months (range: 9-137) and 49 months (range 10-93) for groups 1 and 2 respectively.

The treatment was generally well tolerated. Chemotherapy-related toxicity assessed on a per treatment cycle basis is presented in the tables 2 and 3. The most common toxicities in both treatment groups were myelosuppression, nausea and/or vomiting, and hair loss. II group demonstrated higher nadir WBC compared to the I group: grade 2-3 leukopenia occurred in 12 out of 34 cycles (35,3%) of EP chemotherapy, while this adverse effect was associated with 29 out of 48 cycles (60,4%) of BEP (p=0,043). Other toxicities were comparable in both treatment groups. No patients manifested clinically significant pulmonary toxicity.

Table 2. Toxicity during treatment

Toxicity (WHO grade)	BEP (48 cycles)		EP (34 cycles)		P
	n	%	n	%	
Leukopenia (2-3)	29	60,4	12	35,3	0,043
Thrombocytopenia (2-3)	3	6,3	2	5,9	1,0
Nausea/vomiting (2-3)	20	41,7	12	35,3	0,648
Paresthesia (1-2)	4	8,3	2	5,9	1,0
Diarrhea (1-2)	2	4,2	2	5,9	1,0
Stomatitis (1-2)	0	-	1	2,9	0,415

Table 3. Leukopenia grade according chemotherapeutic groups

	WHO grade				
	0	1	2	3	4
BEP (48 cycles)	2	17	24	5	0
EP (34 cycles)	6	16	10	2	0

All of the established treatment options currently available for patients with clinical stage I NSGCT show cure rate of greater than 95% [2,5-7,9,14]. Although RPLND is the most accurate staging method for retroperitoneal disease, it can offer therapeutic benefit to minority of all clinical stage I NSGCT patients. Considering that approximately 50% of the relapse sites in high risk stage I NSGCT patients are non-retroperitoneal [9], the rationale of RPLND in this group of patient seems questionable. The principle of risk-adapted strategy in clinical stage I disease is to reduce unnecessary treatment in low risk patients and to minimize the high risk of metastatic disease in patients with lymphatic and/or vascular invasion by administering short course adjuvant chemotherapy. Since 50% of high risk stage I NSGCT patients are still overtreated by this approach, toxicity assessment is crucial. Unfortunately, only a few studies of two cycles of adjuvant chemotherapy evaluated long-term toxicities. Reports on the rate of nephrotoxicity [4], neurotoxicity [3] and vascular toxicity [4] do not differentiate between different dosages of chemotherapy. Consequently, valid conclusions on the impact on long-term toxicity of adjuvant chemotherapy can not be drawn. Secondary leukemia is a typical risk of high-dose etoposide treatment [11]. The development of other secondary cancers after long-term survival following testis cancer treatment has been studied intensively and suggests an increased probability of various secondary malignancies with radiotherapy and chemotherapy [13]. Pulmonary toxicity from bleomycin is rare but can be fatal, and seems to be dose related. Indeed the Southeastern Cancer Study Group reported that reducing the dose from 12 to 9 weeks abolished bleomycin related deaths [8].

Bleomycin-free schedule was successfully used as adjuvant treatment in patients with viable cancer cells in resected residual masses after post-chemo RPLND. Two cycles of EP showed excellent results with low morbidity [12]. On the other hand, nobody applied this regimen in risk-adapted strategy for patients with clinical stage I NSGCT. Consequently, in order to reduce the intensity of chemotherapy and chemotherapy-associated toxicity, motivation arose to delete bleomycin from the 2BEP adjuvant chemotherapy in clinical stage I NSGCT patients. The results of our study appeared encouraging. No relapse was observed during the median follow-up period of 49 months. As to the treatment related toxicity, in patients receiving 2EP adjuvant chemotherapy significantly less number of treatment cycles was associated with grade 2-3 leukopenia compared to patients with 2BEP ( $p=0,043$ ). Although difference between frequency of high-grade (grade 3-4) leukopenia was not significant (table 3), this seems to be the reason for the scarcity of patients.

Adjuvant short-term chemotherapy is worth considering in clinical stage I NSGCT patients who carry a high risk of metastatic disease. The results of our study, although

based on a small number of patients, suggest that adjuvant treatment with two cycles of EP for this group of patients is effective and carries minimal morbidity. Therefore, decrease in the chemotherapy intensity seems justified and two cycles of EP can be considered a therapeutic option in the adjuvant setting for clinical stage I NSGCT.

## REFERENCES

1. Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrl R., Donohue J.P. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection // *J. Urol.* – 1994. – vol. 152. – P. 424-427.
2. Bohlen D., Borner M., Sonntag R.W., Fey M.F., Studer U.E. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors // *J. Urol.* – 1999. – vol. 161. – P. 1148-1152.
3. Bokemeyer C., Berger C.C., Kuczyk M.A., Schmoll H.J. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – vol. 14. – P. 2923-2932.
4. Boyer M., Raghavan D. Toxicity of treatment of germ cell tumors // *Semin. Oncol.* – 1992. – vol. 19. – P. 128-142.
5. Colls B.M., Harvey V.J., Skelton L., Frampton C.M., Thompson P.I., Bennett M., Perez D.J., Dady P.J., Forgeson G.V., Kennedy I.C. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years experience in a national study in New Zealand // *BJU Int.* – 1999. – N83. – P. 76-82.
6. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C. Fossa S.D., Kaye S.B., Horwich A.H., Harland S.J., Williams M.V., Jakes R. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – N14. – P. 1106-1113.
7. Donohue J.P., Thornhill J.A., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrl R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965-1989): modifications of technique and impact on ejaculation // *J. Urol.* – 1993. – vol. 149. – P. 237-243.
8. Einhorn L.H., Williams S.D., Loehrer P.J., Birch R., Drasga R., Omura G., Greco F.A. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol // *J. Clin. Oncol.* – 1989 – N7. – P. 387-391.
9. Freedman L.S., Parkinson M.C., Jones W.G., Oliver R.T., Peckham M.J., Read G., Newlands E.S., Williams C.J. Histopathology in the prediction of patients with stage I testicular teratoma treated by orchiectomy alone // *Lancet.* – 1987. – N2. – P. 294-298.
10. Heidenreich A., Albers P., Hartmann M., Kliesch S., Kohrmann K.U., Krege S., Lossin P., Weissbach L. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group // *J. Urol.* – 2003. – N169. – P. 1710-1714.
11. Kollmannsberger C., Beyer J., Droz J.P., Harstrick A., Hartmann J.T., Biron P., Flechon A., Schoffski P., Kuczyk M., Schmoll H.J., Kanz L., Bokemeyer C. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – N16. – P. 3386-3391.
12. Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M., Bajorin D.F., Bosl G.J., Herr H., Lyn P., Vlamis V. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – vol. 13. – P. 2700-2704.
13. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H., Hall P., Holowaty E., Van Leeuwen F.E., Kohler B.A., Pukkala E., Lynch C.F., Andersson

M., Bergfeldt K., Clarke E.A., Wiklund T., Stoter G., Gospodarowicz M., Sturgeon J., Fraumeni J.F. Jr., Boice J.D. Jr. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1997. – N89. – P. 1429-1439.  
14. Weissbach L., Boedefeld E.A., Horstmann-Dubral B. Surgical treatment of stage-I non-seminomatous germ cell testis tumor // Eur. Urol. – 1990– N17. – P. 97-106.

## SUMMARY

### IS BLEOMYCIN NECESSARY IN ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF CLINICAL STAGE I NON-SEMINOMATOUS TESTICULAR CANCER?

Mezvrishvili Z., Managadze L.

National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia

The aim of our study was to assess the feasibility of bleomycin omission from two cycles of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) chemotherapy in patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). A total of 41 patients with high risk clinical stage I NSGCT of the testis were treated with adjuvant chemotherapy at our center from October 1994 to June 2005. The criteria for high risk were lymphatic and/or vascular tumor invasion in the primary tumor. 24 patients underwent adjuvant chemotherapy with two standard cycles of BEP (I group) and 17 patients received two alternative cycles of EP (II group). Toxicity was analyzed on a per treatment cycle basis. One patient from group 1 required subsequent retroperitoneal lymph node dissection for recurrent mature teratoma. All the patients were alive and relapse-free at a median follow-up time of 75 and 49 months for groups 1 and 2 respectively. In patients from group 1 more number of treatment cycles was associated with grade 2-3 leukopenia compared to group 2 ( $p=0,043$ ). The results of this study show that two cycles of EP regimen is as effective as two cycles of BEP chemotherapy in patients with clinical stage I NSGCT and may be suggested as a less toxic alternative approach to standard adjuvant treatment.

**Key words:** testis, non-seminomatous germ cell tumor, adjuvant chemotherapy, clinical stage I.

## РЕЗЮМЕ

### ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ БЛЕОМИЦИН НЕОБХОДИМЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЛЯ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С НЕСЕМИНОМНЫМ РАКОМ ЯИЧКА КЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ I?

Мезвришвили З.Н., Манагадзе Л.Г.

Национальный центр урологии, Тбилиси

Целью нашего исследования явилась оценка возможности исключения блеомицина из стандартной схемы адъювантной химиотерапии, включающей два курса блеомицина, этопозида и цисплатина (BEP), у больных с несеминомными герминогенными опухолями клинической стадии I. 41 больной с несеминомным раком яичка клинической стадии I высокого риска проходил лечение адъювантной химиотерапией в нашем центре с октября 1996 г. по июнь 2005 г. Критериями высокого риска являлись васкулярная и/или лимфатическая опухолевая инвазия в первичной опухоли. 24 больных получили два стандартных курса BEP (I группа) а 17 больных лечились по альтернативной схеме 2EP (II группа). Степень токсичности определялась для каждого курса лечения. Одному больному из I группы потребовалась последующая забрюшинная лимфаденэктомия из-за рецидива со зрелой тератомой. Все больные оставались без признаков заболевания в течение периода наблюдения равного, в среднем, 75 и 49 месяцам для I и II групп соответственно. В I группе чаще наблюдалась лейкопения II-III степени по сравнению со II группой ( $p=0,034$ ). Результаты исследования показали, что адъювантная химиотерапия по схеме 2EP также эффективна, как и два курса BEP и может быть рассмотрена как менее токсичная терапевтическая альтернатива для лечения больных с несеминомными герминогенными опухолями клинической стадии I.

Научная публикация

## ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ И СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ СИСТЕМЫ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Джикия И.В., Рижвадзе М.А., Джангидзе М.А.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии N1

В течение последних десятилетий в развитии акушерско-гинекологических осложнений возросла роль цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), которая является одним из самых распространенных вирусов в природе [4].

Беременность, как физиологическое иммунодепрессивное состояние, часто ведет к реактивации хронической или латентно текущей инфекции [7]. Реактивация ЦМВИ в I, II триместрах беременности с высокой частотой ве-



дет к развитию дезадапционного синдрома новорожденного [2].

Для ЦМВИ не характерна четкая клиника, не существует корреляции между активностью вирусной инфекции и риском поражения плода. На неблагоприятные факторы универсальным ответом системы мать-плацента-плод является развитие фетоплацентарной недостаточности [3]. В условиях хронической плацентарной недостаточности возрастает риск интранатальной травматизации и гипоксического поражения жизненно важных органов плода [6]. Значимыми факторами во время гипоксии являются оксидативный стресс и свободнорадикальное окисление, развитие которых находится в прямопропорциональной зависимости с поражением митохондрий, повышением проницаемости мембраны и угнетением процесса окислительного фосфорилирования [1].

Изучение вирусиндуцированных метаболических сдвигов, риска инфицирования плода и новорожденного, а также вопросы коррекции гипоксии являются актуальными проблемами перинатологии.

Целью нашего исследования явилось установление некоторых параметров системы энергообеспечения у цитомегаловирусинфицированных беременных для определения беременных с высоким риском развития фетоплацентарной недостаточности.

**Материал и методы.** Проведено клинико-лабораторное пилотное исследование на сопоставимых по возрасту, физическому развитию, национальному составу, экономически-социальному и семейному положению. Нами наблюдались женщины в возрасте 21-36 лет (средний возраст  $25,9 \pm 3,2$  лет) с субклиническим течением ЦМВИ. Клинический диагноз ЦМВИ верифицировали на основании данных полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагностики с детекцией ДНК ЦМВ, а также высокого титра низкоавидных анти-ЦМВ-антител классов IgG, иммуноферментным методом на аппарате (Abott Laboratories). Абсолютным критерием для включения беременных в группу высокого риска по внутриутробному инфицированию плода ЦМВ считали повышение титров низкоавидных анти-ЦМВ-антител класса G в 4 и более раз на фоне положительного теста анти-ЦМВ-IgM, что указывает на активную фазу инфекции [8]. 20 практически здоровых женщин (средний возраст  $25,9 \pm 3,2$  лет) с нормальной репродуктивной функцией и физиологическим течением беременности вошли во II – контрольную группу.

Суспензию митохондрий лимфоцитов, полученных в среде с 10 мм Na-фосфатным буфером с 0,1% тритонном X-100, центрифугировали при 15 000g в течение 30 мин, использовали для определения различных ми-

тохондриальных ферментов, содержание НАД и НАДФ, а также их восстановленных форм определяли по методу [5]. Активность цитозольной и митохондриальной изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) определяли по продукции НАДН и НАДФН соответственно при 340 нМ [10]. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующего 1 мкмоль НАДФН/мин. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) по [5]. Содержание внутриклеточного АТФ определяли с использованием люцеферин-люцеферазы, линейность измерений 5-2500 нМ при длине волны поглощения 259 нМ и коэффициенте экстинкции 15 400 [11]. Статистическую обработку результатов проводили по прикладным программам STAT Soft, достоверность различий показателей оценивали по критерию t Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ клинических и серологических исследований показал, что у женщин с диагностированной хронической ЦМВИ и высоким титром низкоавидных анти-ЦМВ-IgG-антител акушерская патология регистрируется в 18% случаев, преждевременные роды в 17% случаев, отмечается более частое возникновение острых респираторно-вирусных заболеваний в процессе беременности, кровотечений, внутриутробной гипоксии, чаще встречается токсикоз, анемия. Фетоплацентарная недостаточность имела место в 34% случаях.

При физиологически протекающей беременности отмечается достаточно надежное функционирование системы энергообеспечения организма, что обеспечивается нормальными значениями редокс потенциалов НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН митохондрий и цитозола. Поддержание баланса пиридиновых нуклеотидов позволяет поддерживать активность НАД и НАДФ-зависимых дегидрогеназ (активности изоцитратдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Сохранение пула пиридиновых нуклеотидов имеет большое значение в компенсаторной активации гликолиза и цикла Кребса, а также в транспорте протона по дыхательной цепи митохондрий и позволяет увеличивать адекватно нагрузку пул АТФ.

При хронической ЦМВИ у беременных нарушается утилизация АФК в митохондриях, а гиперпродукция АФК способствует фрагментации ДНК, пероксидации структур и конкурентно ведет к вторичному поражению митохондрий с существенным снижением уровня АТФ и прогрессированием фетоплацентарной гипоксии. В результате, в подгруппе с высоким титром низкоавидных антител к анти-ЦМВ- IgG при хронической ЦМВИ, снижается редокс-потенциал НАД/НАДН и почти в 10 раз, по сравнению с подгруппой с низкими титрами антител, снижается активность митохондриальной ИЦДГ. Важная роль митохондриальной ИЦДГ заключается в том, что существует потенциальный меха-

низм, по которому митохондриальная ИЦДГ защищает клетку от оксидативного поражения. В начальной стадии развития гипоксии содержание восстановленных форм пиридиновых нуклеотидов повышается (когда поддерживается суммарное содержание, не страдает синтез и лишь происходит ингибирование обратного транспорта протона), причем эти изменения в митохондриях происходят быстрее, чем в цитозоле. В результате возрастание активности митохондриальной ИЦДГ ведет к усилению продукции восстановленного НАФН, что в свою очередь увеличивает содержание восстановленного глутатиона, участвующего на уровне пре-

вращения изоцитрата в  $\alpha$ -кетоглутарат. Структуры с высоким уровнем активности ИЦДГ более устойчивы к оксидативному поражению [9]. Высказано предположение, что уровень активности ИЦДГ и транскрипции матричного РНК возрастает в условиях стресса, возможно, по компенсаторному механизму, активируемому активной формой кислорода (АФК). Ген митохондриальной ИЦДГ активируется через активацию фактора-кВ, или альтернативно ген ИЦЗГ имеет 5'-промоторную область, т.н. антиоксидант-отвечающий элемент, который также чувствителен к внешнему стрессорному воздействию [11].

Таблица. Глубина гипоксических изменений и резервные возможности системы антиоксидантной защиты у беременных с ЦМВИ

Показатель/группа	Контрольная	Основная
НАД, нмоль/мл	16,7±2,1	11,9±1,2*
НАДН, нмоль/мл	19,9±2,3	16,9±1,3*
НАД/НАДН	0,84±0,05	0,70±0,04
НАДФ, нмоль/мл	17,7±1,2	10,5±1,0*
НАДФН, нмоль/мл	21,7±2,0	16,2±1,3
НАДФ/НАДФН	0,82±0,06	0,65±0,03**
НАДН/НАДФН	0,92±0,06	1,0±0,1
АТФ, $10^{-11}$ М/10 <sup>4</sup> клеток	5,2±0,5	4,4±0,3*
Г-6-ФГД, ед/г белка	44,6±3,1	47,2±2,2
НАДНИЦДГ цитозольная, мкмоль НАД/10 <sup>4</sup> клеток	6,5±0,5	7,0±0,5
НАДФИЦДГ митохондриальная, мкмоль НАДФ/10 <sup>4</sup> клеток	11,8±1,4	6,0±0,8***

примечание: \* - сравнение средних различий с практически здоровыми: один знак -  $p < 0,05$ , два -  $< 0,01$ , три -  $< 0,001$

Полученные данные, а также тот факт, что молекулярной мишенью, сенсорным участком ЦМВИ на уровне митохондрий является ИЦДГ, позволяют предположить, что снижение активности митохондриальной ИЦДГ следует рассматривать в качестве дополнительного маркера хронической ЦМВИ. Превентивная терапия беременных при наличии ЦМВИ должна предусматривать повышение пула НАДФН, купирование явлений митоптоза. Полученные нами результаты исследования позволяют разработать метод коррекции нарушений в системе мать-плацента-плод.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурмистов С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян Е.В. Перекисное окисление липидов, белков, антиоксидантной системы крови новорожденных и взрослых // Акушерство и Гинекология. – 1997. - №6. – С. 36-40.
2. Матвеева В.А., Казанец Н.М., Санькина А.А., Смаханова В.А. Клиническая картина врожденной ЦМВ инфекции у детей первого года жизни // Педиатрия. – 1992. - №1. – С. 44.
3. Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.А. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и Гинекология. – 2002. - №3. – С. 59-63.
4. Павлова Е.В. Клинико-диагностические критерии внут-

- риутробного инфицирования и неонатального инфицирования и инфекции у новорожденных детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М.: 1987.
5. Савченко А.А., Сунцова А.Н. Високочувствительное определение активности дегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови человека билиминесцентным методом // Лаб. дело. – 1989. - №11. – С. 23-25.
6. Тютюнник В.А., Орджоникидзе Н.В., Зыряева Н.А. Перинатальная цитомегаловирусная инфекция // Акушерство и Гинекология. - 2002. - №1. – С. 9-11.
7. Фербер Н.А. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология 1989. – №8. – С. 8-9.
8. Blekburn N.K., Besselar T.G., Shoub B.D. Differentiation of primary cytomegalovirus infection from reactivation using the urea denaturation test for measuring antibody avidity // J. Med. Virology. – 1991. - vol 33. – P. 6-9.
9. Favreau L.V., Pickett C.B. The rat quinone reductase antioxidant response element. Identification of the nucleotide sequence required for basal and inducible activity and detection of antioxidant response element-binding proteins in hepatomas and non-hepatomas cell lines // J. Biol. Chem. – 1995. – vol. 270. – P. 24468-74.
10. Huh T.L., Ryu J.H., Huh et al. Cloning of c DNA encoding bovine mitochondrial NADP<sup>(+)</sup> specific isocitrate dehydrogenase and structural comparison with its isoenzymes // J. Biochem. – 1993. – vol. 22. – P. 705-710.
11. Jo S.H., Son M.K., Koh H.J. et al. Control of mitochondrial redox balance and cellular defense against oxidative damage by

mitochondrial NADP<sup>(+)</sup> dependant isocitrate dehydrogenase // J. Biol. Chem. – 2001. – vol. 276. – P. 16168-16176.

#### SUMMARY

#### REDOX-POTENTIAL OF BLOOD AND CONSISTENCE OF ENERGOPROVIDING DEFENCE SYSTEM IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANCY

Djikia I., Rijvadze M., Jangidze M.

*Department of Obstetrics and Gynecology N1, Tbilisi State Medical University, Georgia*

We have studied the relationship between the hypoxic change and mitochondrial redox-potential disturbances in the mechanism of pheto-placental insufficiency in pregnancy with cytomegalovirus infection (CMV), detected by the positive anti-CMV-IgG titer and more then 4-fold increase of low avid anti-CMV-IgG. It was shown, that chronic CMV infection induces production of active forms of oxygen, peroxidation of structures and concurrently damage of mitochondria with essential decrease of ATP level. Results of the study have shown the important diagnostic value of estimation of hypoxic-oxidative damage induced by CMV infection. The results also revealed important relationships between the activity of the CMV infection and intensity of mitochondrial damage. On the basis of our investigations we suggest the additional diagnostic test (the determination of citozol NADH dependant isocitratdehydrogenaze activity) to evaluate the depth of CMV induced metabolic disturbances.

**Key words:** cytomegalovirus infection, pregnancy, energoproviding system.

#### РЕЗЮМЕ

#### ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ И СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ СИСТЕМЫ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Джикия И.В., Рижвадзе М.А., Джангидзе М.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии N1*

Изучена взаимосвязь между гипоксией и нарушением редокс потенциала крови в механизме развития фетоплацентарной недостаточности у инфицированных цитомегаловирусом (ЦМВ) беременных. В основную группу вошли беременные с повышенным титром низкоавидных анти-ЦМВ-IgG (в 4 раза и больше). Выявлено, что хроническая ЦМВИ ведет к повышению продукции активных форм кислорода, а также к пероксидации структур с поражением митохондрий и снижением уровня АТФ.

Результаты исследования, выявили диагностическое значение определения глубины гипоксически-оксидативного поражения, а также взаимосвязь между активностью ЦМВИ и глубиной поражения митохондрий.

На основании полученных результатов, нами предложен дополнительный диагностический тест (определение активности цитозольной изоцитратдегидрогеназы) для оценки глубины метаболических изменений, вызванных ЦМВ инфекцией.

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

*Научная публикация*

#### ТЕМОЗОЛОМИД – НОВЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Папуашвили Г.Ш., Гагуа Р.О., Ницуа Н.Г.

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

Лечение злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) преимущественно комбинированное и комплексное. Ввиду низкой эффективности хирургического лечения и радиотерапии дополнительно проводится медикаментозное лечение химиопрепаратами.

Арсенал химиопрепаратов, который применяется для лечения злокачественных опухолей центральной нервной системы весьма немногочисленен, так как не все препараты способны пройти гематоэнцефалический барьер.

Исходя из этого, изучение и применение любого нового препарата, способного улучшить результаты лечения при опухолях центральной нервной системы, является весьма актуальным.

Темозоломид (темодал) – первый препарат, который за последние 20 лет зарегистрирован для лечения злокачественных опухолей центральной нервной системы. Темозоломид (США) - это имидазотетразиновый алкилирующий капсулированный препарат, обладающий противоопухолевой активностью. Несомненным преимуществом темозоломида перед другими химиотерапевтическими препаратами является уникальность его химической структуры и фармакокинетические свойства[1-11].

Целью исследования явилась сравнительная характеристика результатов комплексного лечения первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы

темозоломидом и стандартными химиотерапевтическими препаратами.

**Материал и методы.** В Онкологическом национальном центре Грузии за 1996-2005 гг. наблюдались 140 больных первичными злокачественными опухолями центральной нервной системы. Больные были разделены нами на 2 группы.

I (контрольную) группу составили 88 больных, которым в специализированных клиниках выполнены нейрохирургические операции с гистологической верификацией опухоли, с последующим проведением радиотерапии и стандартного медикаментозного лечения; II (основную) группу - 52 больных, которым проведены хирургические операции и лечение темозоломидом с радиотерапией или без нее. По полу и возрасту группы были сравнимы.

Таблица. Распределение больных в зависимости от гистологической формы и локализации опухоли

Больные n=140	Гистологическая форма опухоли	Локализация опухоли							Всего	
		лобная	лобно-височная	височная	теменная	мозжечок+IV желудочек	III желудочек	мозолистое тело		спинной мозг
I группа (контрольная) n=88	глиобластома	6	2	5	8		2			23
	астроцитомы	13	1	8	8	5	2		4	41
	эпендимомы	2		1		2			2	7
	медуллобластома				2	7	7	1		17
II группа (основная) n=52	глиобластома	5	2	5	3					15
	астроцитомы	8		10			1		3	22
	эпендимомы					3	2			5
	медуллобластома					5	5			10

Из таблицы явствует, что опухоль чаще локализовалась в лобной, височной, парietальной областях – 63,6-62%. Поражение мозжечка и III-IV желудочков отмечалось в 28,4-28%, поражение спинного мозга соответственно в 6-и (6,8%) и 3-х случаях.

Полученные в результате исследования данные обработаны методом статистической вариации.

**Результаты и их обсуждение.** На основании ретроспективного материала, больным контрольной группы было проведено хирургическое лечение с гистологической верификацией процесса и последующей радиотерапией (суммарная очаговая доза – 40-60 грей). Химиотерапия проводилась в монорезиме ломустинном или по схеме PCV до прогрессирования заболевания; каждому больному, в среднем, проведено 7-8 курсов.

Схема комплексного лечения больных основной группы та же, что и в контрольной группе, с той разницей, что вместо стандартных химиотерапевтических схем использовалась монокимиотерапия темозоломидом – 200мг/м<sup>2</sup> в течение 5-и дней, суммарная доза – 800-1000мг/м<sup>2</sup>. Препарат назначался больным до прогрессирования заболевания.

Прием вышеуказанной дозы препарата пероральным путем удобен и безопасен для пациентов – не вызывает серьезных гематологических осложнений и миелосупрессию, поэтому его назначение допустимо в амбулаторных условиях.

Средняя продолжительность жизни больных контрольной группы (88) с момента установления диагноза (оперативное вмешательство) до прогрессирования за-

болевания или летального исхода, в среднем, составила 10,8 месяцев; при глиобластомах – 9,3 месяцев, при астроцитомах – 13,7 месяцев, при медуллобластомах – 12,7 месяцев, при эпендимомах – 9,0 месяцев.

Средняя продолжительность жизни больных, леченных темозоломидом, составила 24,35 месяцев, в том числе при глиобластомах – 20,5 месяцев, при астроцитомах –

25,9 месяцев, при эпендимомах – 28,6 месяцев, а при медуллобластомах – 22,4 месяцев.

Сравнительный анализ результатов лечения больных контрольной и проспективной групп выявил, что средняя продолжительность жизни больных, леченных темозоломидом, в 2,25 раза больше, чем больных контрольной группы (диаграмма).

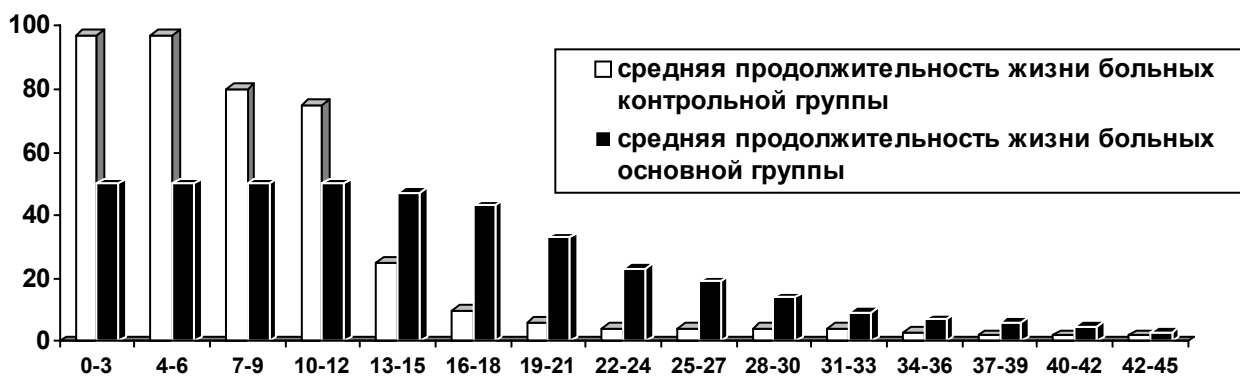


Диаграмма. Продолжительность жизни больных контрольной и основной групп

Анализ данных нашего исследования позволяет заключить, что для отдаленных результатов лечения решающее значение имеет гистологическая форма опухоли.

Из злокачественных опухолей центральной нервной системы воздействию темозоломида, по сравнению с опухолями другого гистологического строения, более интенсивно подвергается астроцитомы.

Комплексное лечение больных со злокачественными опухолями ЦНС с использованием темозоломида отмечается выраженным эффектом, медиана жизни больных составила 22,35 месяцев.

Итак, темозоломид - новый противоопухолевый, алкилирующий препарат, комфортный и безопасный в применении, который препятствует прогрессиванию заболевания, продлевая жизнь пациентов с улучшением ее качества.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Желудкова О.Г. Новые направления применения Темозоломида в лечении глиом. // II Съезд нейрохирургов России: Санкт-Петербург. - 2002.
2. Кобяков Г.Л. Темозоломид в лечении больных с глиобластомой и первым рецидивом анапластической астроцитомы: предварительные результаты мультицентрового исследования. // II Съезд нейрохирургов России: Санкт-Петербург. - 2002.
3. Лившиц М.И. Результаты международных исследований по применению Темозоломида для лечения рецидивов зло-

качественных глиом. // II Съезд нейрохирургов России: Санкт-Петербург. - 2002. -

4. Морозов С.К., Бегун И.В., Спивак Л. В. Неблагоприятные последствия химиолучевой терапии у детей со злокачественными опухолями головного мозга // Вопросы онкологии. - 2003. - N3. - С. 783-801.

5. Поддубная И.В. Новый век - новые возможности химиотерапии: темозоломид в лечении злокачественных опухолей // Ж. Современная онкология. - 2002. - том 4. - N1.

6. Antonov D., Oaraskevadis M. et al. A phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases // J. of Clinical Oncology. - 2002. - vol. 20. - N17. - P. 3644-3650.

7. Berrocal A.J., Taya-Tur R. et al. Temozolomide (TMZ) and cisplatin (CDDP) chemotherapy (ChT) before radiotherapy (Rxt) in newly diagnosed Glioblastoma multiforme (GBM) patients (p) with measurable disease. Two-year survival results. A GENOM study // Annals of Oncology. - 2004. - vol. 15. - Suppl. 3. - P. 208.

8. Bjerkvig R., Terzis A.J A., Enger P.O. Glial stem cells and malignancy // EJC supplements. - 2005. - vol. 3. - N2. - P. 24.

9. Bloznelyte-Plesniene I., Rutkovskiena I., Stancius A. Radiosensitized treatment of different brain tumours with hematoporphyrin derivative // EJC supplements. - 2005. - vol. 3. - N2. - P. 145.

10. Brandes A.A. State-of-the-Art Treatment of High-Grade Brain Tumors // Semin. Oncol. - 2003. - N30. - Suppl. 19. - P. 4-9.

20. Buglione M., Santoni R., Pirtoli L. Pattern of care and survival in a retrospective analysis of 1866 patients (pts) with glial tumours treated with radiotherapy (RT) in twelve Italian Centres from 1985 to 2003 // EJC supplements. - 2005. - vol. 3. - N2. - P. 139.

11. Caraglia M., Addeo R. et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus temozolomide is active in the treatment of brain metastases from solid tumors // Annals of Oncology. - 2004. - vol. 15. - Suppl. 3. - P. 209.

## SUMMARY

### TEMOZOLOMIDE – A NEW ANTITUMOR PREPARATION IN THE TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM MALIGNANT TUMORS

Papuashvili G., Gagua R., Ninua N.

*National Cancer Center, Tbilisi, Georgia*

Treatment results of the patients with central nervous system primary tumors are unsatisfactory. Nitrosomethylureal and vincaalkaloid preparations are rather ineffective in such cases. In recent years clinicians paid great attention to a new-generation chemotherapy drug, temozolomide (temozolomide - TMZ). Temozolomide is used for the treatment of primary malignant tumors of central nervous system, as well as for brain metastatic tumors and melanoma. In the National Cancer Center from 1996 to 2005, 140 patients with central nervous system primary tumors were selected and randomized into 2 groups. In these patients complex therapy using standard schemes of chemotherapy and complex treatment with temozolomide was conducted.

88 patients entered to the control group. 52 patients of the prospective group received temozolomide. Thus, clinical analysis is based on the treatment results of 140 patients.

Data obtained have shown that median survival rate of the pro-

spective group patients receiving temozolomide is 2,23 times better in comparison to that of the control group patients.

On the basis of the detailed analysis of both retrospective and prospective materials it has been shown that histological type of the tumor is of great importance for the remote treatment results.

Of all malignant tumors of central nervous system temozolomide is more effective in the treatment of astrocytomas in comparison with the tumors of other histological types.

The use of temozolomide in complex treatment of the patients with malignant tumors of central nervous system resulted in marked effect. Median survival of the patients is 22,35 months.

**Key words:** malignant tumors of central nervous system, temozolomide, astrocytoma, multiform glioblastoma, meduloblastoma.

## РЕЗЮМЕ

### ТЕМОЗОЛОМИД – НОВЫЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Папуашвили Г.Ш., Гагуа Р.О., Ниуа Н.Г.

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

Результаты комплексного лечения первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы пока остаются неудовлетворительными. Эффективность лечения препаратами нитрозометилмочевины и винкалкалоидами довольно низкая. В последние годы клиницисты большое внимание уделяют темозоломиду - химиопрепарату нового поколения.

В Онкологическом национальном центре Грузии за 1996-2005 гг. наблюдались 140 больных первичными злокачественными опухолями центральной нервной системы, которым проводилось комплексное лечение стандартными схемами медикаментозного лечения – 88 больных (контрольная группа) и комплексное лечение с использованием темозоломида – 52 больных (основная группа).

При сравнении результатов лечения больных контрольной и проспективной групп выявлено, что средняя продолжительность жизни больных, леченных темозоломидом в 2,25 раз больше, чем контрольной группы.

На основании детального анализа данных, полученных нами в результате проведенного исследования, установлено, что для отдаленных результатов лечения решающее значение имеет гистологическая форма опухоли.

Из злокачественных опухолей центральной нервной системы воздействию темозоломида по сравнению с опухолями другого гистологического строения, более интенсивно подвергается астроцитомы.

При комплексном лечении больных со злокачественными опухолями ЦНС с использованием темозоломида отмечается существенный эффект и медиана жизни больных составляет 22,35 месяцев. Темозоломид – безопасный и комфортный в применении, препятствует прогрессированию заболевания, продлевая жизнь больных с улучшением ее качества.

*Рецензент: д.м.н., проф. И.В. Топурия*

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНИТАХ

Тархан-Моурави И.Д., Ломая М.М.

*Тбилисский бальнеологический курорт - Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии; Тбилисская поликлиника для взрослых №1*

Хронические риниты-широко распространенные патологии. Среди лиц, страдающих хроническими заболеваниями уха, горла и носа указанными патологиями страдает более 7,4% человека. Отмечается неуклонная тенденция роста заболеваемости хроническими ринитами и утяжеление этих патологий [3,5,7].

Исходя из вышеизложенного, становится ясной неэффективность применяемых в настоящее время средств лечения хронических ринитов. Это вызвано недостаточной изученностью патогенетического механизма их действия.

Целью исследования явилось изыскание новых, более эффективных средств лечения хронических ринитов, установление патогенетического механизма их действия для оптимизации лечения указанной патологии.

**Материал и методы.** Обследовано 62 больных, в возрасте 14-53 года, у 34-х из них отмечался хронический катаральный, а у 28-и - хронический аллергический ринит.

У больных до и после лечения в одинаковых условиях исследовались: 1. Биохимические показатели – интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок, содержание серогликоидов в сыворотке крови, суточная экскреция общих и свободных 17 – оксикортикостероидов с мочой.

Интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок изучалась по методу Andersson-McCarty в модификации Пашина П.М. [4]. Уровень серогликоидов в крови определялся турбидиметрическим методом [2]. Экскреция с мочой общих и свободных 17 – оксикортикостероидов устанавливалась методом Porter S., Silber R. в модификации Юдаевой Н.А. и Креховой М.А. [Цит. по 2].

2. Показатели неспецифической резистентности и иммунологической реактивности организма. Неспецифическая резистентность организма изучалась, исходя из фагоцитарной активности нейтрофилов. Использовался метод Кост и Стенко [6].

Для проведения исследований использовали одномил-

лиардную взвесь суточной культуры золотистого стафилокока (штамм №209).

Иммунологическую реактивность организма изучали по содержанию в периферической крови Т- и В-лимфоцитов и субпопуляций Т- лимфоцитов – Т-хелперов и Т-супрессоров, а в сыворотке крови – иммуноглобулинов А, G и М и общего неспецифического иммуноглобулина Е.

Т- лимфоциты определялись в реакции спонтанного, а В-лимфоциты - в реакции комплементарного розеткообразования [9]. Субпопуляции Т- лимфоцитов определялись в реакции Shore A., Dosh H.M. [Цит. по 1]. Иммуноглобулины классов А, G и М определялись методом радиальной иммунодиффузии [12]. Содержание общего неспецифического иммуноглобулина Е изучалось радиоиммунным методом с использованием набора “Phadedas IgE Prist” шведской фирмы “Pharmacia Diagnostics”.

Полученные в результате исследования данные были обработаны методом вариационной статистики с использованием программного продукта Microsoft Excel и критериев Стьюдента.

При статистической обработке интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок оценивалась в условных единицах: (-)-1; (±)-2; (+)-3 и т.д.

За нормы изучаемых показателей принимали величины аналогичных показателей, установленные в НИИ курортологии, физиотерапии и реабилитации Грузии на 25 практически здоровых лицах.

Лечение больных хроническими ринитами заключалось в проведении им 14-15 сеансов аэрозольтерапии. С этой целью применялся 1% водный раствор циклоферона. Процедуры проводились ежедневно, кроме воскресных дней. Длительность отдельной процедуры составляла 15 минут. На курс лечения назначалось 14-15 процедур.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования установлено, что аэрозольтерапия циклофероном вызывает усиление секреции глюкокортикостероидов, вырабатываемых пучковой зоной коры

надпочечников. Этот процесс, который был более выраженным при хроническом катаральном рините, проявлялся в усилении экскреции общих и свободных 17-оксикортикостероидов с мочой.

В частности, до проведения аэрозольтерапии, при хроническом катаральном рините экскреция общих 17-оксикортикостероидов с мочой, в среднем, составила  $7,332 \pm 0,129$  мкмоль/сутки (N-13,300 $\pm$ 0,630 мкмоль/сутки), а экскреция свободных 17-оксикортикостероидов с мочой-  $0,266 \pm 0,007$  мкмоль/сутки (N – 0,610 $\pm$ 0,030 мкмоль/сутки). При хроническом аллергическом рините, до лечения, величины указанных показателей, в среднем, были равны –  $5,715 \pm 0,040$  мкмоль/сутки и  $0,125 \pm 0,003$  мкмоль/сутки.

После аэрозольтерапии циклофероном, при хроническом катаральном рините экскреция общих 17-оксикортикостероидов с мочой, в среднем, уже составляла  $13,110 \pm 0,145$  мкмоль/сутки ( $p < 0,001$ ), а экскреция свободных 17-оксикортикостероидов с мочой-  $0,596 \pm 0,002$  мкмоль/сутки ( $p < 0,001$ ). При хроническом аллергическом рините, после лечения, величины указанных показателей, в среднем, соответственно были равны –  $9,490 \pm 0,062$  мкмоль/сутки ( $p < 0,001$ ) и  $0,358 \pm 0,004$  мкмоль/сутки ( $p < 0,001$ ).

Рост экскреции с мочой свободных 17-оксикортикостероидов указывает на увеличение выброса в кровь биологически активного кортизола [8,13], оказывающего противовоспалительное действие [10,11].

Увеличение выброса кортизола в кровь вызывает ослабление, вплоть до полного исчезновения воспалительного процесса в слизистой носа.

Этот процесс был более выражен при хроническом катаральном рините и проявлялся в ослаблении, вплоть до полного исчезновения реакции преципитации на С-реактивный белок и снижении количества серогликоидов в сыворотке крови.

В частности, до проведения аэрозольтерапии циклофероном, при хроническом катаральном рините интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок, в среднем, составляла  $2,628 \pm 0,094$  условных единиц (у.е.) (N-1,00 у.е.), а содержание серогликоидов в сыворотке крови- $0,224 \pm 0,001$  у.е. (N-0,170 $\pm$ 0,002 у.е.). При хроническом аллергическом рините величины указанных показателей, до лечения, в среднем, соответственно были равны-  $3,393 \pm 0,107$  у.е. и  $0,250 \pm 0,001$  у.е.

После проведения аэрозольтерапии циклофероном, при хроническом катаральном рините интенсивность реакции преципитации на С-реактивный белок, в среднем, составила  $1,265 \pm 0,076$  у.е. ( $p < 0,001$ ), а содержание серогликоидов в сыворотке крови-  $0,163 \pm 0,001$  у.е. ( $p < 0,001$ ).

При хроническом аллергическом рините, после лечения величины указанных показателей в среднем соответственно составили-  $2,464 \pm 0,108$  у.е. и  $0,213 \pm 0,001$  у.е.

Ослабление, вплоть до исчезновения воспалительного процесса в слизистой носа вызывало усиление клеточного звена иммунитета и оказывало десенсибилизирующее действие.

Этот процесс, который был более выражен при хроническом катаральном рините, проявлялся в увеличении абсолютного и процентного содержания Т- лимфоцитов и Т- хелперов в периферической крови на фоне снижения Т- супрессоров и уменьшении общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови. В частности, до проведения аэрозольтерапии, при хроническом катаральном рините количество Т-лимфоцитов в периферической крови, в среднем, составило  $0,559 \cdot 10^9 \pm 0,011 \cdot 10^9$  кл/л (N- $1,320 \cdot 10^9 \pm 0,029 \cdot 10^9$  кл/л), процентное содержание Т- лимфоцитов в периферической крови- $34,440 \pm 0,308\%$  (N- $63,200 \pm 1,450\%$ ), количество Т- хелперов в периферической крови- $30,570 \pm 0,237\%$  (N- $48,156 \pm 0,986\%$ ), содержание Т- супрессоров в периферической крови- $35,220 \pm 0,153\%$  (N- $29,100 \pm 0,974\%$ ), количество общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови- $302,600 \pm 1,026$  МЕ/мл (N- $142,280 \pm 11,640$  МЕ/мл). При хроническом аллергическом рините величины указанных показателей, до лечения, в среднем соответственно были равны-  $0,396 \cdot 10^9 \pm 0,007 \cdot 10^9$  кл/л,  $25,030 \pm 0,315\%$ ,  $20,460 \pm 0,195\%$ ,  $41,410 \pm 0,153\%$  и  $364,100 \pm 0,701$  МЕ/мл.

После проведения аэрозольтерапии, при хроническом катаральном рините количество Т-лимфоцитов в периферической крови, в среднем, составило  $1,307 \cdot 10^9 \pm 0,012 \cdot 10^9$  кл/л ( $p < 0,001$ ), процентное содержание Т- лимфоцитов в периферической крови-  $54,640 \pm 0,356\%$  ( $p < 0,001$ ), количество Т- хелперов в периферической крови -  $44,960 \pm 0,237\%$  ( $p < 0,001$ ), содержание Т- супрессоров в периферической крови-  $24,730 \pm 0,190\%$  ( $p < 0,001$ ), количество общего неспецифического иммуноглобулина Е в сыворотке крови -  $166,000 \pm 1,831$  МЕ/мл. При хроническом аллергическом рините после лечения величины указанных показателей, в среднем, соответственно были равны-  $0,769 \cdot 10^9 \pm 0,017 \cdot 10^9$  кл/л ( $p < 0,001$ ),  $38,760 \pm 0,798\%$  ( $p < 0,001$ ),  $29,990 \pm 0,620\%$  ( $p < 0,001$ ),  $34,780 \pm 0,369\%$  ( $p < 0,001$ ) и  $286,600 \pm 3,866$  МЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

Ослабление воспалительного процесса в слизистой носа и сенсibilизация организма (до исчезновения), усиление клеточного звена иммунитета вызывало усиление неспецифической резистентности организма, нормализующе действовало на показатели гуморального иммунитета. Этот процесс, который был более выражен при хроническом катаральном рините, про-



являлся в увеличении фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, уменьшении повышенных величин содержания В-лимфоцитов в периферической крови и иммуноглобулинов классов А и G в сыворотке крови.

Указанные положительные сдвиги были более выраженными при хроническом катаральном рините. Содержание иммуноглобулинов класса М как до, так и после лечения, в основном, колебалось в пределах нормы (таблица).

Таблица. Показатели влияния аэрозольтерапии циклофероном на неспецифическую резистентность организма и гуморальный иммунитет у больных хроническими ринитами

Показатели		Формы хронического ринита		
		катаральный	аллергический	
Фагоцитарное число, % (N-69,640±1,270)	n		34	28
	M±m	До леч.	44,65±1,444	29,96±0,605
		После леч.	64,91±1,219	41,14±0,608
	t		10,724	13,030
p		<0,001	<0,001	
Фагоцитарный индекс (N-7,940±0,110)	n		34	28
	M±m	До леч.	5,2±0,264	3,543±0,144
		После леч.	6,691±0,201	4,457±0,137
	t		4,501	4,611
p		<0,001	<0,001	
Количество В-лимфоцитов в периферической крови, ·10 <sup>9</sup> кл/л (N-0,330·10 <sup>9</sup> ±0,007·10 <sup>9</sup> кл/л)	n		34	28
	M±m	До леч.	0,57 ·10 <sup>9</sup> ±0,005·10 <sup>9</sup>	0,798·10 <sup>9</sup> ±0,006·10 <sup>9</sup>
		После леч.	0,32·10 <sup>9</sup> ±0,03·10 <sup>9</sup>	0,611·10 <sup>9</sup> ±0,014·10 <sup>9</sup>
	t		43,808	12,281
p		<0,001	<0,001	
Процентное содержание В-лимфоцитов в периферической крови (N-15,720±0,610%)	n		34	28
	M±m	До леч.	30,14±0,411	45,07±0,570
		После леч.	14,37±0,219	36,41±0,702
	t		33,806	9,577
p		<0,001	<0,001	
Содержание иммуноглобулинов класса А в сыворотке крови, мкмоль/л (N-16,400±0,770 мкмоль/л)	n		34	28
	M±m	До леч.	30,72±0,151	41,54±0,159
		После леч.	17,20±0,143	32,79±0,537
	t		65,034	15,004
p		<0,001	<0,001	
Содержание иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови, мкмоль/л (N-100,660±2,980 мкмоль/л)	n		34	28
	M±m	До леч.	131,8±0,241	141,8±0,2144
		После леч.	93,78±0,514	114,1±1,273
	T		66,960	21,410
P		<0,001	<0,001	
Содержание иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови, мкмоль/л (N-2,170±0,060 мкмоль/л)	N		34	28
	M±m	До леч.	2,256±0,048	2,368±0,039
		После леч.	2,271±0,014	2,325±0,022
	T		0,293	0,958
P		>0,5	>0,2	

Установлено, что аэрозольтерапия циклофероном вызывает у больных указанными формами патологии повышение выброса в кровь кортизола, вызывающего ослабление, вплоть до исчезновения воспалительного процесса в слизистой носа, усиление клеточного звена иммунитета, оказывает десенсибилизирующее дей-

ствие, повышает неспецифическую резистентность организма, нормализующе действует на показатели гуморального иммунитета.

Указанные положительные сдвиги были более выраженными при хроническом катаральном рините.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дранин Г.И. Руководство по лабораторной иммунологии. - Одесса: Астро-Принт. - 1998. – 426 с.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лаборатории. - Вып 2. - Т. 2.- Минск: Беларусь. – 2000. – 463 с.
3. Лучихин Л.А., Григорьев С.Б., Степаненко Г.И. Комбинированный препарат полидекса с фенилэфрином в лечении больных с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух // Вестник оториноларингологии. - 1999. - N3. - С. 48-49.
4. Пашинин П.М. К методике определения С-реактивного белка // Лаб. дело. - 1961. - N5. - С. 3-8.
5. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. - М.: Миклом. - 2002. – 364 с.
6. Стенко С.И. Исследование фагоцитоза. - Справочник по клиническим лабораторным методом исследования. - М.: Медицина. - 1968. - С. 78-80.
7. Тарасов Д.И., Морозов А.Б. Частота и структура хронических заболеваний уха, горла и носа среди населения и их динамика // Вестник оториноларингологии. - 1991. - N2. - С. 12-14.
8. Шрейбер В. Патологическая физиология желез внутренней секреции. - Прага: Авиценум. – 1987. – 493 с.
9. Jondal M., Holm J., Wigrell H. Surface markers of human T-B-lymphocytes. A large population of lymphocytes forming non immune rosettes with sheep red blood cells // J.Exper. Med. - 1972. - vol. 136. - P. 207-226.
10. Korig P. Inhaled corticosteroid. - Their present and future in management of asthma // Heilbar Kurort. - 1995. - Bd. 47. - N4. - P. 122-123.
11. Laitinen L.A., Laitinen A., Haahtela T. Treatment of eosinophilic airway inflammation with inhaled corticosteroid, budesonide, in newly diagnosed asthmatic patients (abstract) // Env. Respir. J. - 1991. - N4. - Suppl. 14. - P. 342.
12. Manchini G., Carbonare A.O., Hermans J.F. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. - 1965. - vol. 2. - N3. - P. 235-254.
13. Williams A.N. Textbook of Endocrinology. - Philadelphia: Saunders Company. - 1992. – 332 p.

## SUMMARY

### SOME PATHOGENIC MECHANISMS OF AEROSOL-THERAPY INCLUDING CYCLOPHERON TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINITIS

**Tarkhan-Mouravi I., Lomaia M.**

*Tbilisi Balneological Research and Practical Centre of Health-Resort Management, Physiotherapy, Rehabilitation and Medicinal Tourism of Georgia*

High prevalence of chronic rhinitis makes more topical the problem of search of new, more effective means of treatment of these

pathologies with the establishment of pathogenic mechanisms of the action of these means.

Total of 62 patients were investigated. 34 of these patients had chronic catarrhal rhinitis and 28 – chronic allergic rhinitis. It has been established that the use of cyclopheron in aerosol-therapy increases the cortisol discharge from the blood of the patients with rhinitis. It decreases up to the disappearance the inflammatory process in nasal mucus, which strengthens cellular immunity, has a desensitization action, increases non-specific resistance of the organism and has a normalizing action on the indices of humoral immunity. The above shown positive shifts were more pronounced in chronic catarrhal rhinitis.

**Key words:** chronic rhinitis, immunity, aerosol-therapy, cyclopheron, inflammatory process.

## РЕЗЮМЕ

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АЭРОЗОЛЬТЕРАПИИ ЦИКЛОФЕРОНОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНИТАХ

**Тархан-Моурави И.Д., Ломая М.М.**

*Тбилисский бальнеологический курорт; Научно-практический центр курортологии, физиотерапии, реабилитации и лечебного туризма Грузии; Тбилисская поликлиника для взрослых N1*

Широкое распространение хронических ринитов ставит перед необходимостью зыскания новых, более эффективных средств лечения указанных патологий с установлением патогенетического механизма их действия.

Исследовано 62 больных, в возрасте 14-53 года, у 34-х из них отмечался хронический катаральный, а у 28-и - хронический аллергический ринит.

Установлено, что аэрозольтерапия циклофероном вызывает у больных указанными формами патологии повышение выброса в кровь кортизола, вызывающего ослабление, вплоть до исчезновения воспалительного процесса в слизистой носа, усиление клеточного звена иммунитета, оказывает десенсибилизирующее действие, повышает неспецифическую резистентность организма, нормализующе действует на показатели гуморального иммунитета.

Указанные положительные сдвиги были более выраженными при хроническом катаральном рините.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Какулия*

## АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭНДООПАЛЕСЕНСОВ НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБА С ПОМОЩЬЮ РАСТРОВОГО МИКРОСКОПА

Кобахидзе Г.Д., Вадачкория Н.Р.

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

В XX веке многие ученые были заинтересованы проблемой отбеливания зубов. Применялись разные растворы, в состав которых входили биологически активные вещества, которые, воздействуя на эмалевую поверхность, придавали ей белизну. В состав этих растворов, в основном, входила окись водорода в разных процентных соотношениях. С целью ускорения процедуры отбеливания использовали тепло и световое излучение [4].

По сравнению с витальным отбеливанием, отбеливание девитальных зубов началось сравнительно позже. Техника отбеливания девитальных зубов полностью отличается от витального отбеливания. Главной причиной потемнения девитальных зубов являются травматические геморрагии, возникшие в пульпе. Выделенная при этом кровь попадает в дентинные каналы, и продукты ее распада постепенно пигментируют твердые ткани зуба [1,10]. Иногда пигментация появляется вследствие неправильного или незавершенного эндодонтического лечения, когда некротизированные массы на разных сроках придают зубу темный цвет [2], на что в некоторых случаях зуб моментально реагирует красноватым оттенком, а иногда длительное время не меняет цвета, скрывая в себе риск потемнения.

Эндоотбеливание является результатом пенетрации пероксидов в дентин, когда пигментированные хромофоры под воздействием  $H_2O_2$ , а точнее высвобожденного из него ароматного кислорода, превращаются в бесцветные продукты.

Процесс отбеливания происходит постепенно. Когда хромофоры превращаются в бесцветные молекулы, наступает т.н. "точка насыщенности" и дальнейшее отбеливание нецелесообразно, так как возникает риск окисления протеинов эмали и дентина [3].

При эндоотбеливании, в результате пенетрации пероксидов, в каналах дентина в значительной степени снижается адгезия тканей зубов, что, в свою очередь, требует отсрочки процедуры реставрации на несколько дней. Известно, что отсрочка весьма нежелательна для пациентов [7]. Лучшим средством выхода из положения является после отбеливания использование антиоксидантов. Под их воздействием осадочный слой пероксидов на твердых тканях зуба намного быстрее ней-

трализуется. Актуальность этого вопроса обусловлена тем, что восстановленная адгезивность обеспечивает незамедлительную реставрацию зуба, что подтверждено проведенным нами ранее экспериментальным исследованием [6]

Согласно литературным данным, после окислительно-гравирования из эмали и дентина зуба исчезает клейкий слой, в результате чего призмы эмали и канальцев дентина расширяются и создают условия для дальнейшей пенетрации праимера, содержащегося в составе адгезивной системы; вслед за этим процессом появляется переходный или гибридный слой, который является наилучшим средством сращения адгезивной смолы с тканями зуба [11].

Целью настоящего исследования явился анализ результатов воздействия пероксидационных процессов на эмаль и дентин после эндоотбеливания зуба и оценка качества их ликвидации посредством антиоксидантов.

**Материал и методы.** Для проведения исследования нами использованы интактные, свежееудаленные одноканальные центральные и боковые резцы; в качестве материала - силлер, гуттаперча, иономерный цемент, 37% ортофосфорная кислота, адгезивная система - Prime&Bond NT (Dentsply), лучевой композит - Gradia (GS Gradia, Japan), эндоотбеливатель - 30% Endoopalescence (Ultradent USA), антиоксидант - 10% Sodium ascorbate, искусственная слюна. Оценка результатов проводилась растровым микроскопом (DCM - 960 OPTIN, Germany).

В состав искусственной слюны входит: 1 гр. Sodium carboxymethylcellulose, 4 гр. potassium chloride, 0,1 гр. Sodium chloride, 0,02 гр. Sodium fluoride, 5 мг magnesium chloride, 5 мг calcium chloride, 40 мг potassium phosphate, 1 мг potassium thiocyanate, 100 гр distilled deionized water [9].

В исследовании использовали экстрагированные по ортопедическим и ортодонтическим показателям 20 здоровых зубов верхней челюсти передних и боковых резцов у пациентов в возрасте 17-60 лет. Зубы были разделены на 1 контрольную и 3 опытных группы, по 5 зубов в каждой. Зубы контрольной группы после эндодонтического лечения сразу пломбировались композитом.

Верхняя треть канала зубов I опытной группы после эндодонтической обработки, пломбирования канала и покрытия иономерным цементом, заполнялась эндоотбеливателем. Эндоотбеливатель вводился в полость зуба и в течение 8-и часов содержался в искусственной слюне, в термостате при температуре 37°C. Слюна не касалась отбеливающего средства и менялась в день два раза. После семидневного содержания зубов в искусственной слюне, с эндоотбеливателем и без него, они немедленно пломбировались лучевым композитом.

Во II опытной группе проводились те же процедуры, что и в первой, с той разницей, что после 8-часового содержания зуба с эндоотбеливателем в полости и термостате, они очищались, в них помещали антиоксидант и зубы 3 часа содержались в термостате при температуре 37°C; после повторного промывания дистиллированной водой, они незамедлительно пломбировались вышеуказанным композитом.

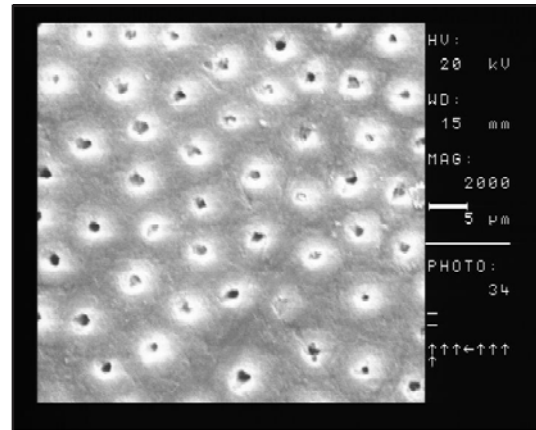
Обработка, пломбирование, помещение эндоотбеливателя, хранение в искусственной слюне и термостате зубов III группы происходило тем же образом, как в I и II группах, с той разницей, что в зубы не помещали антиоксидант и после завершения процедур пломбировались не в тот же момент, а спустя неделю.

После пломбирования зубов контрольной и опытных групп, они хранились в течение 2-х дней в дистиллированной воде при температуре 37°C в условиях, подобных их естественной среде. Затем проводились их финирирование и полировка.

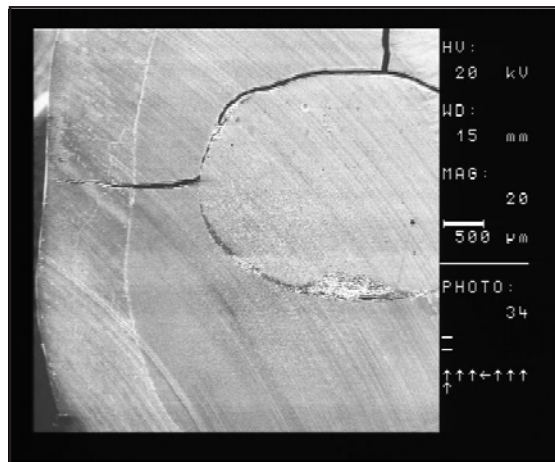
Все зубы обрабатывались острым молотком для отчетливого проявления пломбы и контактных поверхностей твердых тканей зуба. При помощи потока теплой воды поверхность очищали от обломков. На протяжении 10-и дней зубы сушили при комнатной температуре (21-24°). Затем, с целью избежания деформации вследствие воздействия поверхностного натяжения, использовали метод “просушивания переходом в критическую точку”. Исследуемый объект покрывался сплавом золота с палладием. Металлизация проводилась с помощью растрового микроскопа типа OPTIN OSM-360 (Germany). Снимки выполнялись на широкоформатной пленке и компактдиске TDK-74, помещенном в компьютерную систему растрового микроскопа.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты электронно-микроскопического исследования растровым микроскопом выявили, что в экспериментальных зубах (I исследуемая группа), обработанных отбеливающей системой эндоопалесенсов, отмечены расширенные каналы дентина, а после их кислотного гравирования, использования адгезивной системы и пломбирования на электронограмме обнаруживаются частично закры-

тые апертуры канальцев дентина и неровный гибридный слой. На некоторых участках между пломбой и тканью зуба обнаруживается микротрещина, что, на наш взгляд, обусловлено воздействием пероксидов, выделенных отбеливающей системой и осажденных в каналах дентина, которые являются причиной неравномерности гибридного слоя (электронограмма 1,2).



Электронограмма 1. Открытые канальцы дентина

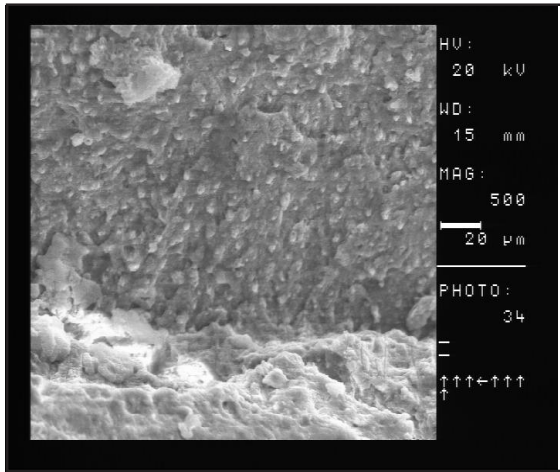


Электронограмма 2. Микротрещины между тканью зуба и пломбой

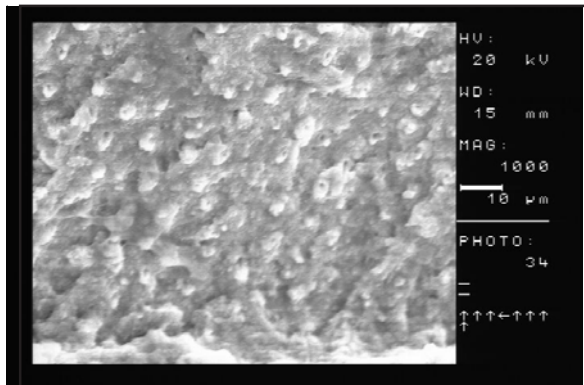
На следующем этапе экспериментального исследования проводилось изучение экспериментальных зубов, обработанных антиоксидантом (II исследуемая группа). Антиоксидант имеет целый ряд свойств, которые отличают его от отбеливающей системы.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что после использования антиоксиданта и адгезивной системы почти все каналы дентина оказались закрытыми, в толщине дентина обнаруживался мощный гибридный слой, представляющий собой результат слияния дентина со структурами адгезива. В этой группе адгезив имел более отчетливо выраженную возможность проникновения в каналы дентина, по сравне-

нию с I опытной группой, что более наглядно наблюдается в канальцах дентина гибридной зоны, в которой обнаруживаются нити адгезивной смолы и поэтому на электронограмме не отмечается ни одного участка с микротрещинами (электронограммы 3,4).

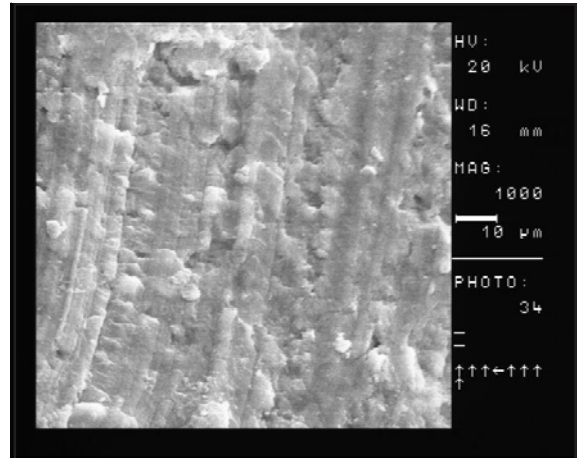


Электронограмма 3. Развитие мощного гибридного слоя

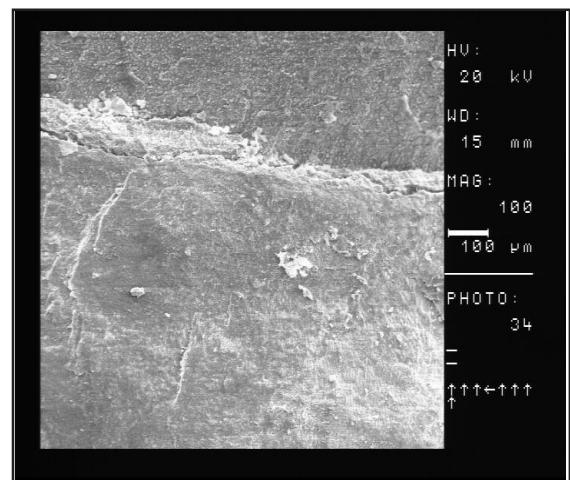


Электронограмма 4. Закрытые входы канальцев дентина

Апертуры канальцев дентина зубов третьей исследуемой группы, которые пломбировались спустя неделю после использования отбеливающих агентов, оказались преимущественно закрытыми. В некоторых местах встречались входы в канальцы не заполненные адгезивом; гибридный слой был развит неравномерно. В некоторых местах отмечались микротрещины. Электронограммы зубов этой группы (в трех случаях из пяти) были похожи на таковые контрольной группы, в которой они пломбировались только после кислотного гравирования и использования адгезивной системы. В случаях зубов III группы, отмечалась лучшая адгезивность, чем в I исследуемой группе, в которой использовали эндоотбеливатель и безотложное пломбирование композитом. В них отмечаются незаполненные апертуры и глубокая трещина (электронограммы 5,6).



Электронограмма 5. Неравномерное развитие гибридного слоя. В некоторых местах видны канальцы дентина, не заполненные адгезивом



Электронограмма 6. Микротрещины на некоторых участках тканей зуба

Исследования растровым микроскопом показали, что антиоксидант - 10% аскорбат соды характеризуется высокой проникаемостью и равномерным распределением в толще дентина. Он полностью покрывает дентин, активно взаимодействует с пероксидами, накопленными в канальцах, и вызывает их нейтрализацию, подтверждением чего являются зубы II опытной группы, в которых большая часть канальцев дентина была плотно obturated адгезивом, создающим мощный гибридный слой; ни на одном из его участков не обнаруживалась микротрещина.

Вышеизложенное дает нам право сделать вывод, что нарушенная в результате пероксидальных процессов адгезивность была восстановлена с помощью антиоксиданта путем их нейтрализации, который ускорил сроки пломбирования после использования отбеливателя и позволил незамедлительное пломбирование зуба. На электронограммах зубов этой группы развитие мощ-

ного гибридного слоя без микротрещины является главным элементом успешного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кобахидзе Г.Д. Воздействие отбеливающих систем эндоопалесценса на реставрацию девитальных зубов // Georgian Medical News. – 2006. – N 4(133). – С. 34-37.
2. Хальвиг Э., Климтек И., Аттин Т. Терапевтическая стоматология. Под редакцией Политун А.М., Смоляр Н.И. Пер. с нем. – Львов: ГалДент. - 1999 - С.50.
3. Aldona L., Wagner M., Frysh H., Baker F., Inactivation of tooth whitener peroxide by oral fluids // Dent Res. – 1991. - N70 (special issue). – P. 424 (abstract 1266).
4. Brighton D.M., Harrington G.W., Nichols J.I. Intracanal isolation barriers as they relate to bleaching // Endodont. – 1994. - N20. – P. 228-32.
5. Goldstein R.E., Garber D.A. Complete Dental Bleaching. - Chicago: Quintessence. - 1995.
6. Haywood V.B., Houck V., Heymann H. Night guard vital bleaching: effects of varying pH solutions on enamel surface texture and color charge. - Chicago: Quintessence Int. – 1991. – P. 22,775-82.
7. Haywood V.B. Bleaching of vital and nonvital teeth // Curr Opin Dent. – 1992. - N2. – P. 142-9.
8. Magne P. Megabrasion: a conservative strategy for the anterior dentition // Pract Periodont Aesthet Dent. – 1997. - N9. – P. 389-95.
9. Nathoo S.A., Richter R., Smith S.F., Zhang Y.P. Kinetics of carbamide peroxide degradation in bleaching trays // Dent Res. – 1996. - N75. – P. 286.
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.
11. Steiner D.R., West J.D. A method to determinate location and shape of an intracoronal bleach barrier // J. Endodont. – 1994. - N20. – P. 304-6.

## SUMMARY

### STUDY OF INFLUENCE OF ENDOOPADESCENCE ON THE SOLID TISSUE BY MEANS OF RASTER MICROSCOPE

**Kobakhidze G., Vadachkoria N.**

*Department of Stomatology and Maxillofacial Surgery, State Medical Academy of Georgia*

During the process of endowhitening as a result of penetration of peroxide into dentine tubules the adhesion of tooth tissues sharply decreases, it requires the delay of restoration by filling for several days. Surely it is not comfortable for the patient. The best way out is the application of antioxidants after whitening. Under their influence the sedimentary layer on the hard tissues of the teeth neutralizes much quicker. The urgency of this issue is preconditioned by the fact that under the influence of antioxidant the restored adhesiveness enables the immediate restoration of tooth. Our previous experiment is the good proof of that. In the experiment we studied the level of micro leakage and origination of microfissures by effecting with antioxidant, precisely with 10% sodium ascorbate on the hard tissues of tooth after using the whitening agent. As a result of this experiment we have not obtained any microfissure in the teeth cov-

ered with antioxidant unlike those teeth where we had not used the antioxidant.

According to the reference data it is known that after acide an-graving there occurs the removing of adhesive layer from the enamel and dentin of tooth. As a result of this the prisms of enamel and the dentine tubules are widened and this creates condition for the further penetration of the primer of the adhesive system. This process is followed by the origination of transitional i.e. hybrid layer. The latter one is the best link for the adhesive tar and tooth tissues.

Modern investigations in the esthetic stomatology prove that the whitening agents produce the peroxide molecules during the process of whitening. These molecules cause the widening of the tooth enamel prisms.

We also studied the results of post endo-whitening influence of peroxidation processes on the enamel and dentine of tooth by means of the raster microscope.

Studies by electron microscope showed that the antioxidant - 10% sodium ascorbate was characterized by high penetration and was equally distributed in the dentine. It totally covered the dentine, actively interacted with the peroxide accumulated in the tubules and caused their neutralization. In the II experimental group, most parts of the dentine tubules were tightly obturated, it originated the strong hybrid circle and the fissure was not observed in any of it's areas.

It may be concluded that the adhesiveness disturbed as a result of peroxidation processes improved by their neutralization by means of antioxidant that accelerated the terms of filling postponed after the application of whitener enabled the immediate filling of the tooth. Development of strong hybrid layer on the electron-diffraction pattern of teeth of this group without the microfissure is the precondition for successful therapy.

**Key words:** endoopaescense, raster microscope, whitening, tooth.

## РЕЗЮМЕ

### АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭНДОПАЛЕСЦЕНСОВ НА ТВЕРДЫЕ ТКАНИ ЗУБА С ПОМОЩЬЮ РАСТРОВОГО МИКРОСКОПА

**Кобахидзе Г.Д., Вадачкория Н.Р.**

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

При эндоотбеливании в канальцах дентина в результате пенетрации пероксидов в значительной степени снижается адгезия тканей зубов, что, в свою очередь, требует отсрочки на несколько дней процедуры реставрации пломбой, создавая неудобство для пациентов. Лучшим выходом из положения является использование после отбеливания антиоксидантов. Под их воздействием осадочный слой пероксидов на твердых тканях зуба быстрее нейтрализуется.

Из литературных данных известно, что после окислительного гравирования из эмали и дентина зуба исчезает клейкий слой, в результате чего призмы эмали и канальцев дентина расширяются и создают условия для дальнейшей пенетрации праймера, существующего в составе адгезивной системы; вслед за этим процессом следует появление переходного или гибридного слоя, который является наилучшим средством сообщения друг с другом адгезивной смолы и тканей зуба.

Современные исследования в области эстетической стоматологии показывают, что в процессе отбеливания отбеливающие агенты выделяют молекулы пероксидов, вызывающие расширение призм эмали зуба. Что касается дентина зуба, из литературных источников мало известно о существующих в нем изменениях, однако известен тот факт, что пероксид в ткани дентина остается на определенный промежуток времени и мешает его дальнейшей obturации.

Целью настоящего исследования явился анализ результатов воздействия пероксидационных процессов на эмаль и дентин после эндоотбеливания зуба и оценка качества их ликвидации посредством антиоксидантов.

Электронно-микроскопические исследования показали, что антиоксидант - 10% аскорбат соды характеризуется высокой проникаемостью и равномерно распределяется в толще дентина. Он полностью покрывает дентин, активно взаимодействует с пероксидами, накопленными в их канальцах, и вызывает их нейтрализацию. Явным подтверждением этого являются зубы, большая часть канальцев дентина которых была плотно obturирована адгезивом, который создал мощный гибридный слой, и ни на одном из его участков не отмечалась микротрещина.

Все вышесказанное дает нам возможность заключить, что нарушенная в результате пероксидационных процессов адгезивность восстанавливается при помощи антиоксиданта путем их нейтрализации. Антиоксидант ускоряет сроки пломбирования после отбеливания, позволяет незамедлительное пломбирование зуба, содействует развитию мощного гибридного слоя без микротрещины.

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

*Научная публикация*

## ОЗОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА

**Менабде Г.Т., Натрошвили Н.Д., Натрошвили Т.Д.**

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

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении болезни пародонта, проблема лечения пародонтита остается актуальной.

Актуальность диагностики и лечения болезней пародонта обусловлена высокой распространенностью данной патологии и недостаточной эффективностью существующих методов лечения, что вызвано отсутствием четких представлений об этиологии и патогенезе заболеваний пародонта.

Известно, что важную роль в развитии этой патологии занимают общие и местные факторы. К местным факторам относится бактериальная бляшка.

Схему развития пародонтита можно представить таким образом: воздействие бактерий и продуктов их распада на ткани десны; иммунологические изменения, возник-

шие в тканях в ответ на раздражение; освобождение ферментов из клеток и возникновение воспалительного процесса в тканях пародонта, что в совокупности влечет за собой деструкцию костной ткани.

К общим факторам причисляют такие факторы, как различия в бытовых и природных условиях, неоднородный химический состав пищи и воды, заболевание различных систем, общая реактивность организма и др.

Развитие воспаления пародонта сопровождается нарушением метаболизма основных компонентов соединительнотканевого матрикса-коллагена, протеогликонов и гликопротеинов. При этом прогрессирующая деструкция тканей является следствием активной секреции коллагеназы, эластазы, катепсинов и других компонентов гранул нейтрофилов в очаг поражения [10,11].

Одним из компонентов патогенетической терапии хронического пародонтита является применение препаратов, позволяющих устранить или ослабить влияние факторов, тормозящих регенераторные процессы, улучшить условия для репаративного остеогенеза в зоне патологического очага [1,3-6]. С этой целью нами впервые применено озоновое масло (РФ, Москва) для лечения пародонтита.

O<sub>3</sub> - аллотропная форма кислорода. Озон значительно более сильный окислитель, чем кислород. Впервые озон как антисептическое средство был опробован А. Wolf-ом еще в 1915 году во время Первой мировой войны.

Применение озонового масла в медицине для лечения заболеваний различной этиологии основано на уникальном спектре воздействия его на организм. Озоновое масло в терапевтических дозах действует как иммуномодулирующее, противовоспалительное, бактериоцидное, противовирусное, фунгицидное, цитостатическое, антистрессовое и анальгезирующее средство. Эффект озонотерапии определяется высоким окислительно-восстановительным потенциалом озонового масла, его дезинфицирующим свойством по отношению к бактериям, вирусам и грибкам. Озоновое масло нарушает целостность их оболочки посредством окисления фосфолипидов и липопротеидов, повреждая полипептидные цепи.

Озонотерапия успешно применяется практически во всех областях медицины: в хирургии, общей и инфекционной терапии, гематологии, кардиологии, стоматологии [2,7-9].

Целью исследования явилась оценка эффективности озонового масла в лечении пародонтита.

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 20 пациентов (11 женщин и 9 мужчин) в возрасте от 25 до 60 лет с диагнозом - хронический генерализованный пародонтит (ХГП) средней степени тяжести в стадии обострения.

Проведено клиническое обследование, которое заключалось в сборе анамнеза заболевания - выявлении кровоточивости десен, установлении времени появления первых признаков заболевания и длительности, характеристика вновь появившихся симптомов.

Определялись прикусы положения зубов в зубном ряду, состояние десны (цвет, плотность, степень кровоточивости при зондировании). Глубина десневых пародонтальных карманов определялась с помощью зонда с насечками.

Клиническими показателями, позволявшими судить о состоянии тканей пародонта до и после лечения, являются гигиенический индекс (ГИ) и пародонтальный индекс (ПИ).

Для гистологического исследования биоптаты пародонтальной ткани забирались в области межзубных сосочков и маргинальной десны. Затем кусочки тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизон. Препараты исследовали в микроскопе JENAVAL при увеличении в 100 и 150 раз.

**Результаты и их обсуждение.** Лечение начиналось с тщательного удаления над- и поддесневых зубных отложений и обучения гигиене полости рта.

Специальным аппаратом для удаления твердых зубных отложений (Puzon master IMS, Швейцария) очищали зубы от над- и поддесневых зубных отложений.

Для уменьшения образования и инактивации бактериального мягкого налета больному рекомендовали ротовые ванночки хлоргексидина.

Противовоспалительная терапия имеет особое значение в местном лечении пародонтита, так как она проводится с целью воздействия на микрофлору патологических зубодесневых карманов для улучшения обменных процессов в тканях пародонта, стимуляции в них репаративных процессов.

С этой целью нами применено озоновое масло в виде аппликации на десну, время экспозиции составило 10 минут, количество сеансов - от 5 до 10.

После 3-х сеансов у пациентов клинически значительно улучшилось гигиеническое состояние полости рта. До лечения ИГ по Ф. Володкину был неудовлетворительный 2,5±0,1, спустя 3 дня после лечения ИГ составил 2±0,02, спустя 10 дней - 1,2±0,01

ПИ по А. Russel до лечения составил 4,5±0,3, спустя 3 дня - 2±0,3, спустя 10 дней - 1,2±0,2.

Кровоточивость десен до лечения составила 4,5±1,2, спустя 3 дня - 4,2±0,18, спустя 10 дней - 2±0,07.

Глубина пародонтальных карманов (мм) до лечения составила 4±0,4, спустя 3 дня - 3,8±0,2, спустя 10 дней - 3±0,3.

Таблица. Клиническая оценка результатов озонотерапии

Время	ИГ	ПИ	Кровоточивость десен	Глубина пародонтальных карманов (ПМ)
до лечения	2,5±0,1	4,5±0,3	4,5±1,2	4±0,4
спустя 3 дня	2±0,02	2±0,3	4,2±0,18	3,8±0,2
спустя 10 дней	1,2±0,01	1,2±0,2	2,0±0,07	3,0±0,3



Гистологическое исследование пародонтальных десен выявило морфологические изменения. На всем протяжении многослойного плоского эпителия определялся выраженный отек клеток и межклеточных пространств, а клетки рогового слоя интенсивно суживались. В зернистом слое цитоплазма клеток замещалась гиалиновыми шарами (белковая дистрофия).

Фиброзная соединительнотканная основа была инфильтрирована различными клетками: плазмочитами, макрофагами, фибробластами, эпителиоидными клетками, эозинофилами, тучными клетками, обнаружены единичные некротические участки.

В развитии процесса в пародонте принимают участие все клетки эпителия. В клетках обнаруживаются структурные изменения: поражены митохондрии, выявлены мелкие вакуоли, деформированы ядра (менялась их ориентация, контуры становились нечеткими).

Характерными особенностями являлись скопления эозинофилов в строме слизистой оболочки, набухание, отек и очаговые склеротические изменения в подслизистом слое. Совокупность морфологических изменений, выявленных в слизистой оболочке десны, свидетельствует об аллергическом воспалении. Морфологические изменения, происходящие в десне отражены на рисунках 1 и 2.

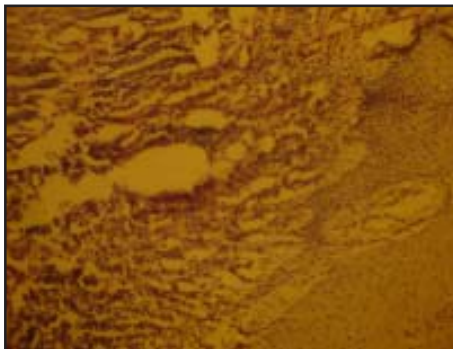


Рис. 1. Пародонтит II степени. Воспалительная инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками. Ув. X 150

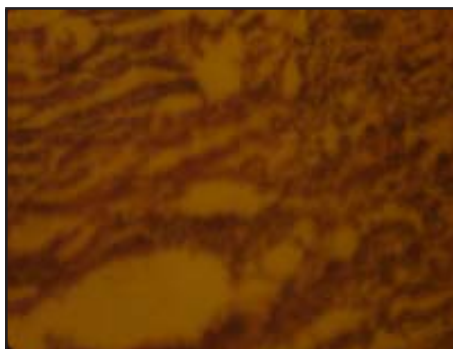


Рис. 2. Пародонтит II степени. Некроз эпителия, лейкоцитарная инфильтрация. Ув. X 100

Полученные нами результаты позволяют заключить, что применение озонowego масла в комплексном лечении воспалительного заболевания пародонтита дает впечатляющий клинико-морфологический результат, который выражается в быстрой нормализации клинической картины, в частности, нормализации показателей ПИ, ГИ; прекращении кровотечения и серозного экссудата их десне и улучшении их цвета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ბერიძე მ. ახალი თაობის ანტიბიოტიკების რაციონალური გამოყენება პაროდონტიტის კომპლექსურ მკურნალობაში: ავტორეფ. დის. მედ. მეცნ. კანდ. – თბ.: 2003. - 5 გვ.
2. Агапов В.С., Шулаков В.В., Смирнов С.Н., Фомченков Н.А. Применение медицинского озона в комплексном лечении хронических и вялотекущих гнойных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Клини. Стоматол. - 2000. - N2. - P. 22-25.
3. Дебян В.В., Соловьева Н., Езикаян Т.Н., Медведева И.А., Желудова И.В., Жиленков Е.А., Максимовская Л.Н., Чубакова С.А., Попова В.М. Обоснование выбора бактериофага для лечения воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. - 2002. - N1-2. - С. 46-50.
4. Зайцев А.Б. Локальная озонотерапия в комплексном хирургическом лечении больших хроническим остеомиелитом. Приложение и "Озонотерапия" // Нижегородский мед. журнал. - 2003. - С. 46-50.
5. Крылов Ю.Ф., Зорян Е.В., Новикова Н.В. Особенности противовоспалительного действия препаратов, используемых в стоматологии // Ж. Стоматология. - 1996. - N 74(6). - С. 58-63.
6. Краснослободска В.Г. Некоторые физические методы лечения заболеваний пародонта: проблемы разработки и применения // Пародонтология. - 1996. - N1. - С. 11-15.
7. Скрипальшикова З.К. Опыт использования пленок Диплен-Дента в лечении заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал. - 2000. - N1. - С.56.
8. Сорокина С.Р. Использование озонированных растворов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Тверь: 1997. - 21с.
9. Навашин П.С. Антифунгальная химиотерапия. Успехи и проблемы // Антибиот. И хим. - 1998. - N8. - С. 17.
10. Smith A. Effect of Ozone Concentration on Human Blood Cells // Ozone Lab. - 2004. - N4. - P. 38-43.

## SUMMARY

### OZONOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF PARODONTITIS

Menabde G., Natroshvili N., Natroshvili T.

Department of Therapeutic Stomatology of the Faculty of Advanced Post Diploma Training of Tbilisi State Medical University

The positive influence of O<sub>3</sub> ozone oil on the immune-morphological changes of mucous membrane is associated with several factors. It can be assumed that ozone oil has the ability of sup-

pressing antigen binding feature of the mucous membrane of the gum. This may be concluded by the decrease of focal lymphohistio-monocytic infiltration in mucous membrane.

On the other hand, ozone oil decreases the signs of catarrhal inflammation and concomitant immune-morphological changes.

Ozone normalizes vascular permeability related with delayed-type hypersensitivity reaction.

We can conclude that using ozone oil in the complex treatment of parodontitis results in very obvious morphological and clinical effects. This is manifested by the quick normalization of the clinical picture. The clinical indices normalized in three days.

Bleeding and mucous discharge from the gums disappeared and the colour of the gums changed positively.

**Key words:** ozone oil, ozonotherapy, parodontitis.

## РЕЗЮМЕ

### ОЗОНОТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА

Менабде Г.Т., Натрошвили Н.Д., Натрошвили Т. Д.

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

Целью исследования явилась оценка эффективности озонowego масла в лечении пародонтита.

Предполагается, что озонowego масло подавляет антигенсвязывающую способность слизистой оболочки пародонта, о чем косвенно свидетельствует уменьшение очаговых лимфогистоцитарных инфильтратов в слизистой оболочке пародонта при лечении озоном.

С другой стороны, озонowego масло уменьшает признаки ба-нального воспаления, нормализует сосудистую проницаемость, связанную с аллергической реакцией замедленного действия.

Полученные нами результаты позволяют заключить, что применение озонowego масла в комплексном лечении воспалительного заболевания пародонтита дает впечатляющий клинико-морфологический результат, который выражается в быстрой нормализации клинической картины, в частности, показателей пародонтального индекса, гигиенического индекса, прекращении кровотечения и серозного экссудата из десен, улучшении их цвета.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Э. Кипиани*

*Научная публикация*

### ВЛИЯНИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫХ РИСК-ФАКТОРОВ НА КОРОНАРНЫЙ РИСК

Пигава М.Т., Джаши И.М.

*НИИ кардиологии им. М.Д. Цинамдзгвришвили*

Показатель смертности, вызванный ишемической болезнью сердца (ИБС) в 1,5-раза превосходит тот же показатель при онкологических заболеваниях [1]. ИБС доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран [2]. По данным ВОЗ в 1996 году от ИБС умерло 7,2 миллионов больных. Согласно сообщению Американской ассоциации сердца, в США в 1998

году по причине инфаркта миокарда и подозрению на него было госпитализировано более одного миллиона пациентов, 1/3 из них погибла в течение одного года. Несмотря на успехи, достигнутые за последний период в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы по данным в США 13,5 миллионов лиц больны ИБС, что является причиной смертности в 20% случаев [5].

Приоритетным направлением в борьбе с ИБС экспертами ВОЗ еще в 1982 году рекомендована массовая профилактика, основанная на коррекции идентифицированных факторов риска ИБС и предупреждении их воздействия. Различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К последним принадлежат пол, возраст и генетическая предрасположенность [4,7]. В то же время, необходимо учитывать мультифакторный характер ИБС [8,9], так как известно, что при существовании нескольких факторов риска происходит их суммация, однако согласно результатам исследования PROCAM, это не простое арифметическое сложение, а многократное увеличение риска заболевания. По данным исследования Фрамингема при совокупности сахарного диабета и артериальной гипертензии, сердечно-сосудистые осложнения встречаются в 5 раз чаще [10].

Целью исследования явилась сравнительная оценка факторов коронарного риска при различном воздействии немодифицируемых риск-факторов, таких как пол, возраст и предрасположенность.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели нами наблюдались 100 практически здоровых лиц, 50 женщин и 50 мужчин, в возрасте 40-49 лет, которые были отобраны по принципу рандомизации.

Исследуемые лица были разделены на две группы: с отягощенным генетическим анамнезом (I группа) и без него (II группа). Согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Европы и других обществ, отягощением генетического анамнеза считается выявление среди родственников I ряда ИБС или других проявлений атеросклероза в раннем (мужчины <55 лет, женщины <65 лет) возрасте. В I группу вошли 28 женщин и 35 мужчин, всего 63, во II группу - 21 женщина, 16 мужчин, всего 37 лиц. Риск ИБС в течение ближайшего десятилетнего периода оценивали с помощью карты коронарного риска Ассоциации кардиологов Европы и других обществ. С ее помощью уточнены анамнестические данные о курении и наличии сахарного диабета. Определяли показатели артериального давления и содержание холестерина в крови. Артериальная гипертензия зафиксирована у 32,69% исследуемых (мужчин - 14,42%, женщин - 18,27%); повышенный уровень холестерина выявлен у 34,61% (мужчин - 13,46%, женщин - 21,15%).

Данные, полученные в результате исследования, обработаны статистическим методом с использованием т критерия Стъдента.

**Результаты и их обсуждение.** На основании проведенного исследования установлен низкий уровень коронарного риска у 19,05% лиц I группы (мужчин - 3,18%; женщин - 15,87%); средний уровень - 41,27% (мужчин - 15,87%;

женщин - 25,40%); умеренный - 28,57% (мужчин - 25,40%; женщин - 3,18%). Высокий коронарный риск был отмечен только у мужчин - 11,11% (диаграмма 1).

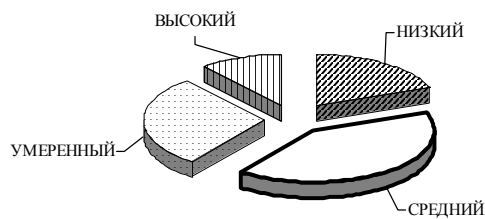


Диаграмма 1. Коронарный риск среди пациентов с отягощенным генетическим анамнезом

Низкий уровень коронарного риска отмечен у 48,65% пациентов II группы (мужчин - 10,81%; женщин - 37,84%), средний - 35,14% (мужчин - 18,92%; женщин - 16,22%), умеренный 13,51% (мужчин - 10,81%; женщин - 2,70%) (диаграмма 2).

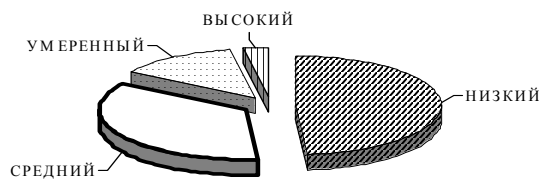


Диаграмма 2. Коронарный риск среди пациентов без отягощенного генетического анамнеза

Сравнение коронарного риска у больных I и II групп выявило, что низкий коронарный риск в 1,5 раза больше у лиц II группы, а средний, умеренный и высокий риск соответственно в 2, 3,7 и 7 раз больше у лиц I группы. Среди женщин количество лиц с низким коронарным риском в 1,4 раза было больше во II группе, а со средним и умеренным риском - соответственно в 2,67 и 2 раза больше в I группе.

Таким образом, в группе с отягощенным генетическим анамнезом чаще встречаются лица со средним, умеренным и высоким риском. Случаи низкого коронарного риска преобладают среди лиц без отягощенного генетического анамнеза.

Более частое выявление среднего, умеренного и высокого коронарного риска среди лиц с отягощенным генетическим анамнезом вполне логично. Как известно, предусмотренные в карте коронарного риска два значимых прогностических фактора, - содержание холестерина и показатели артериального давления в значительной степени детерминированы генетическими факторами [3,6].

Данные нашего исследования подтверждают более высокий коронарный риск среди лиц с отягощенным генетическим анамнезом со стороны патологии сердечно-сосудистой системы, чем без него. Своевременное выявление риск-группы и адекватная коррекция модифицируемых риск-факторов заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет особое значение в предупреждении возникновения болезни и избежании его прогрессирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. - М.: 1987.
2. Голиков А.П., Закин А.М. Итоги и направления развития современной неотложной кардиологии в Институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского // Тер. арх. – 1999. - N1. - С. 10-14.
3. Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Никитина Л.А., Абдуллаев С.М., Бочков В.Н., Ткачук В.А., Кухарчук В.В., Малышев П.П. Генетические факторы риска развития ишемической болезни сердца у пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Кардиология. – 2005. - N7. - С. 22-27.

4. Прохорович Е.А. Атеросклероз – лечение, профилактика // Медицинская картотека. – 1999. - N4. - С. 12-15.
5. D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the framingham study // Am. Heart J. – 2000. - vol. 139. - P. 272-281.
6. Goode G.K., Miller J.P., Heagerty A.M. Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease // Lancet. – 1995. - N345. – P. 362-4.
7. Shepherd J., Pratt M. Prevention of coronary heart disease in clinical practice a commentary on current treatment patterns in six European countries in relation to published recommendations // Cardiology. – 1996. – P. 87-88.
8. Prevention of the ischaemic heart disease in clinical practice // European Heart Journal. – 1998. - vol. 19. - P. 1434-1503.
9. de Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart. J. – 2003. - N24. - P. 1601-1610.
10. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2000. - N14. – P. 83-90.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF NON-MODIFIED RISK FACTORS ON CORONARY RISK

Pitava M., Jashi I.

*Research Institute of Cardiology, Tbilisi, Georgia*

The aim of our research was the estimation and comparison of coronary risk during different influence of non-modified risk factors, such as gender, age and genetic predisposition. In the investigation 100 practically healthy individuals were included, 50 females and 50 males of the age 40-49 years. They were divided into two groups: I group (28 females and 35 males) with genetically aggravated anamnesis and II group (21 females and 16 males) without aggravated genetic factors. Ischemic heart disease during nearest 10 years period was estimated according to the European Association of Cardiology risk cards.

Our investigations have shown that in the cases with genetically aggravated anamnesis frequency of individuals with risk-factors was higher. Cases with low coronary risk prevail among the population without genetically aggravated anamnesis. Adequate correction of ischemic heart disease modified risks plays special role in the prevention of disease development as well as in the deceleration of disease progression.

**Key words:** coronary risk, ischemic heart disease, cholesterol, arterial hypertension.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ НЕМОДИФИЦИРУЕМЫХ РИСК-ФАКТОРОВ НА КОРОНАРНЫЙ РИСК

Питава М.Т., Джаши И.М.

*НИИ кардиологии им. М.Д. Цинамдзгвришвили*

Целью исследования явилась сравнительная оценка факторов коронарного риска при различном воздействии немодифицируемых риск-факторов, таких как пол, возраст и предрасположенность. Нами изучены 100 практически здоровых лиц, 50 женщин и 50 мужчин, в возрасте 40-49 лет. Исследуемые лица были разделены на две группы: с отягощенным генетическим анамнезом (I группа – 28 женщин и 35 мужчин) и без него (II группа – 21 женщина и 16 мужчин). Риск ишемической болезни сердца в течение ближайшего десятилетнего периода оценивали с помощью карты коронарного риска Ассоциации кардиологов Европы и других обществ. Ус-

тановлено, что в случаях с отягощенным генетическим анамнезом чаще встречаются лица со средним, умеренным и высоким риском. Случаи низкого коронарного риска преобладают среди лиц без отягощенного генетического анамнеза. Адекватная коррекция модифицируемых риск-факторов заболеваний сердечно-сосудистой системы имеет особое значение как для предупреждения возникновения болезни, так и избежания ее прогрессирования.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.Т. Пагава*

## ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИЛЕТА У БОЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Чигогидзе Т.Г., Симония Г.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины N1*

В последние годы предметом исследований клиницистов и физиологов являются механизмы развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда. Диастолические маркеры, точнее систолические отражают функциональное состояние миокарда и его резерв, а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества жизни и эффективности лечебных мероприятий. [1,8,12,14]. Более того, известно, что именно диастолическая дисфункция левого желудочка (ДЛЖ) ответственна за тяжесть декомпенсации сердечной деятельности и клинические проявления ХСН. [3,12]. Поэтому изучение механизмов прехимической стадии диастолической дисфункции, а в дальнейшем ее своевременное лечение, позволит предотвратить этот фатальный синдром.

На сегодняшний день известно, что эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в развитии систолической и диастолической дисфункций [2,10,12]. Установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус посредством высвобождения сосудорасширяющих (фактор гиперполяризации эндотелия, простациклин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), монооксид азота (NO)) и сосудосуживающих (эндотелин, тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2α</sub>, эндопероксиды и другие) факторов, которые модулируют сократительную активность гладкомышечных клеток, оказывая прямое воздействие на релаксирующую функцию желудочка [2,4,7,8].

Известно, что ДЛЖ присутствует в самой начальной фазе острой стадии инфаркта миокарда и ассоциируется с развитием госпитальной сердечной недостаточности и летальности при 12 месячном наблюдении [5-7,9,11]. Некоторые исследования [5,13,14,15] выявили полное восстановление диастолической функции после реперфузии как методом шунтирования, так и методом стентирования.

При артериальной гипертонии доказана эндотелиальная дисфункция периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока [16,17]. Хроническое ингибирование NO синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертонии, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [18]. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД, следовательно,

его недостаток ведет к гипертонии, а впоследствии к ДЛЖ. Следовательно, коррекция дисфункции эндотелия при ДЛЖ приобретает особое значение и должна быть обязательным условием терапевтических и профилактических программ.

Относительно недавно создан высокоселективный β-блокатор с вазодилатирующим свойством - небиволол (Небилет, Verlin-Chime) оказывающий модулирующий эффект в отношении высвобождения NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией.

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилось определение роли вазоактивных факторов эндотелия при ДЛЖ и возможности ее фармакологической коррекции небилетом.

**Материал и методы.** Нами изучалась эндотелиальная функция у 36-и больных мужского пола с ДЛЖ в возрасте 49±6 лет; в 22-х случаях ДЛЖ была сочетана с ИБС, а в 14-и - с эссенциальной гипертонией (ЭГ). Наблюдались также 18 больных мужского пола (контрольная группа) без ДЛЖ, из них -12 больных ИБС и 6 - ЭГ. В контрольную группу были включены 15 клинически здоровых добровольцев мужского пола, сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп.

В открытом неконтролируемом исследовании больным назначали терапию небилетом в суточной дозе 5 мг. Дальнейшее титрование дозы и назначение сопутствующей терапии не предусматривали. Продолжительность терапии составила 2 недели. Визиты осуществлялись на второй неделе лечения, во время которой проводили клинический осмотр, забор крови для анализа на эндотелин, измерение АД, тредмилэргометрию и эходоплерографию. Гипотензивный и антиишемический эффекты небилета оценивались по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и холтеровского мониторирования ЭКГ.

Состояние эндотелия оценивалось посредством а) исследования эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с помощью пробы с реактивной гиперемией, применением ультразвука высокого разрешения, который косвенно дает информацию о содержании NO; б) определения содержания эндотелина-1 в плазме крови методом количественного иммунного анализа (ELISA).

Эффективность лечения ДДЛЖ оценивали на основании клинических данных, а также динамических показателей эхокардиографии. Определяли следующие показатели: длительность изоволюмического расслабления (IVRT), максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость во время систолы предсердий (А), отношение Е/А. Эхокардиографию проводили до назначения препарата и по окончании лечения.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Во время исследования анализировали жалобы пациентов (диаграмма 1). Под влиянием небилета в течение 2-х недель у большинства больных значительно уменьшились перебои и боль в области сердца, головная боль и головокружение, ощущение усиленного сердцебиения у 14% пациентов и одышка у 12%. Таким образом, прием небилета в течение 2-х недель характеризовался хорошей переносимостью и существенно улучшал клиническое состояние больных, что согласуется с данными других авторов [19].

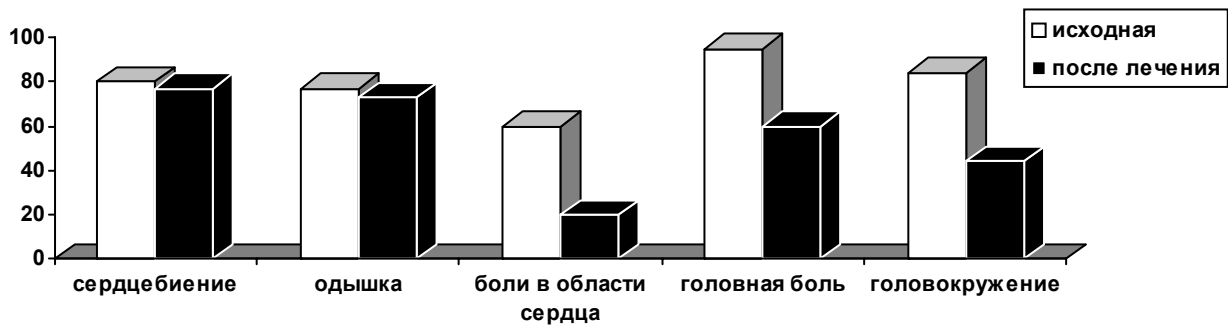


Диаграмма 1. Клинические показатели больных

У больных, у которых до лечения отмечались нарушения липидного состава крови, после применения небилета в течение 2-х недель наблюдали достоверное снижение (на 12%) содержания общего холестерина с  $6,92 \pm 0,20$  до  $5,25 \pm 0,51$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Уровень триглицеридов практически не менялся: до лечения составлял  $2,60 \pm 0,35$  ммоль/л; спустя 14 дней –  $2,59 \pm 0,72$  ммоль/л.

**Антигипертензивная терапия небилетом.** У 70% больных с ЭГ в результате лечения небилетом наблюдалось достоверное снижение систолического (САД) с  $158,4 \pm 4,05$  до  $139,2 \pm 3,4$  мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) с  $104,5 \pm 2,18$  до  $91,3 \pm 2,6$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) (таблица 1). Гипотензивный эффект был обусловлен снижением общего перифе-

рического сосудистого сопротивления при отсутствии изменений сердечного индекса. Наблюдалась также положительная динамика основных показателей СМАД: отмечено достоверное снижение САД до нормальных значений в дневное с  $136 \pm 3,8$  до  $123,5 \pm 4,7$  мм рт. ст. и ночное время с  $140 \pm 3,7$  до  $128 \pm 4,6$  мм рт. ст. соответственно, ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась тенденция к снижению среднесуточных и среднедневных значений диастолического артериального давления (ДАД), что следует объяснить дополнительным вазодилатирующим эффектом небилета. Среднесуточное ДАД снижалось на 11,3%, среднедневное - на 9,1%. При сравнении больных с ДДЛЖ и без ДДЛЖ с сопутствующей ЭГ, различий в эффективности гипертензивного эффекта на основании клинических и инструментальных данных не обнаружено.

Таблица 1. Антигипертензивная терапия небилетом

Суммарные показатели АД	До лечения	После лечения	p
днем			
максимальное систолическое	$158,4 \pm 4,05$	$139,2 \pm 3,4$	$< 0,01$
максимальное диастолическое	$104,5 \pm 2,18$	$91,3 \pm 2,6$	$< 0,01$
среднее систолическое	$136 \pm 3,8$	$128 \pm 4,6$	$< 0,05$
среднее диастолическое	$88,75 \pm 10,96$	$79,73 \pm 7,56$	$< 0,05$
ночью			
максимальное систолическое	$140 \pm 3,7$	$132,2 \pm 14,07$	$< 0,05$
максимальное диастолическое	$94 \pm 15,51$	$85,3 \pm 8,5$	$< 0,01$
среднее систолическое	$119,15 \pm 14,94$	$113,18 \pm 11,17$	$< 0,01$
среднее диастолическое	$74,08 \pm 14,55$	$70,75 \pm 8,58$	$< 0,01$

**Антиишемическая терапия небилетом.** Под влиянием небилета у обследованных отмечено статистически достоверное уменьшение: а) средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток на 8,6% с  $71,92 \pm 1,20$  до  $65,76 \pm 1,44$  в 1 мин.  $p < 0,001$ , б) средней продолжительности ишемических эпизодов на 20,7% с  $0,29 \pm 0,17$  до  $0,23 \pm 0,20$  в минуту ( $p < 0,05$ ) и в) максимальной депрес-

сии ST-сегмента на 53% с  $0,17 \pm 0,080$  до  $0,08 \pm 0,06$  мм, ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о выраженном отрицательном хронотропном эффекте небилета и обусловлены его высокой  $\beta_1$ -адреноблокирующей активностью, что согласуется с данными других исследователей [3]. Результаты 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты 24-часового ЭКГ мониторинга до и после лечения небилетом

Показатели	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	p
ЧСС	$71,92 \pm 1,20$	$65,76 \pm 1,44$	$< 0,05$
Частота ишемических эпизодов в течение 24 ч	$0,29 \pm 0,17$	$0,23 \pm 0,20$	$< 0,01$
Средняя продолжительность ишемических эпизодов в минуту	$1,14 \pm 0,64$	$0,90 \pm 0,87$	$< 0,05$
Максимальная депрессия ST-сегмента	$0,17 \pm 0,08$	$0,08 \pm 0,06$	$< 0,05$

Антиангинальный и антиишемический эффекты небилета отчетливо показаны в таблице 2. Уменьшение количества эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной пробы, а также времени до появления депрессии сегмента ST.

Исследование потокозависимой дилатации плечевой артерии выявило, что после проведенного лечения не-

билетом у больных происходит существенное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации. Так, на фоне терапии небилетом прирост кровотока (ПК) в группе ДДЛЖ увеличился на 73% ( $8,1 \pm 5,6\%$ ), тогда как в группе больных без ДДЛЖ увеличился на 66% ( $10,2 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,05$ ). В то же время ПК в обеих группах больных ( $5,3 \pm 2,2\%$ ) увеличился на 72% и составил  $9,15 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,001$ ), а у здоровых лиц увеличился лишь на 21% и составил  $9,5 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,001$ ) (диаграмма 2).

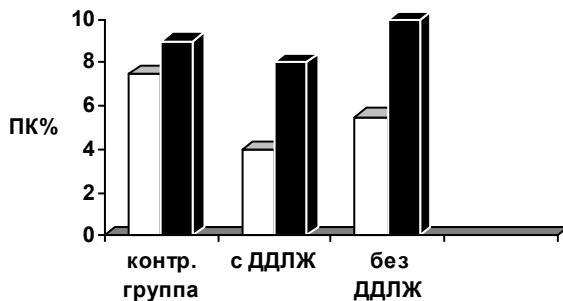


Рис. 2. Динамика показателей ПК на фоне 2-недельной терапии небилетом у больных с ДДЛЖ и без ДДЛЖ

У больных с ИБС ПК увеличился на 71% и составил  $9,0\% \pm 5,4$ , а у больных с АГ на 69% и составил  $7,4\% \pm 5,2$ . При сравнении больных с ИБС и АГ на фоне лечения

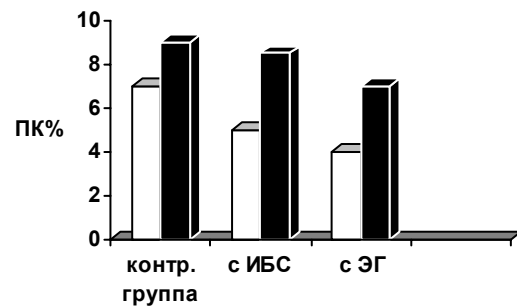


Рис. 3. Динамика показателей ПК на фоне 2-недельной терапии небилетом у больных ИБС и АГ

существенных различий в процентном увеличении ПК не выявлено (рис 3). Динамика эндотелийнезависимой вазодилатации отсутствовала (таблица 3).

Таблица 3. ЭНЗВД среди всех групп и до и после 2-недельной терапии небилетом

Исследуемые группы	До лечения	После лечения	p
контрольная группа (n=15)	$13,3 \pm 4,72$	$14,74 \pm 2,44\%$	$< 0,05$
с ДДЛЖ (n=36)	$11,3 \pm 4,72$	$12,2 \pm 3,45\%$	$< 0,01$
без ДДЛЖ (n=18)	$12,6 \pm 3,97$	$13,6 \pm 2,93\%$	$< 0,05$
с ИБС (n=34)	$11,7 \pm 3,24$	$12,25 \pm 2,44\%$	$< 0,05$
с АГ (n=20)	$10,3 \pm 4,59$	$11,57 \pm 3,14\%$	$< 0,01$

Исследование эндотелина после лечения небилетом выявило недостоверное его снижение (таблица 4).

Таблица 4. Содержание эндотелина среди всех групп до и после 2-недельной терапии небилетом

Исследуемые группы	До лечения	После лечения	p
контрольная группа (n=15)	2,96±0,44	2,90±0,44	>0,01
общая группа, pg/ml (n=54)	3,65±0,65	3,3±0,45	>0,05
с ДДЛЖ pg/ml (n=36)	5,75±0,54	4,25±0,35	>0,05
без ДДЛЖ pg/ml (n=18)	3,5±0,45	3,0±0,45	>0,05
с ИБС pg/ml (n=34)	5,9±0,51	5,2±0,51	>0,01
с АГ pg/ml (n=20)	4,85±0,43	4,3±0,43	>0,05

Функция левого желудочка после лечения небилетом у больных с ДДЛЖ (как среди пациентов ЭГ так и ИБС) после 2-недельного приема небилета наблюдалась нормализация соотношения пиков трансмитрального потока: коэффициент E/A к концу лечения достиг 1,10±0,04 ед. против 0,92±0,01 ед. до лечения, p<0,05 (таблица 5). Кро-

ме того к концу курса лечения происходило существенное улучшение функции расслабления миокарда, и активное расслабление миокарда левого желудочка, которое оценивалось по укорочению времени изоволюмической релаксации (с 100,0±2,2 мс до лечения до 93,7±1,4 мс, p<0,05).

Таблица 5. Динамика показателей гемодинамики и данных ЭКГ на фоне 2-недельной терапии небилетом

Показатель	До лечения	После лечения	p
ССАД, мм рт. ст.	136±3,8	128±4,6	<0,05
СДАД, мм рт. ст.	88,75±10,96	79,73±7,56	<0,05
IVRT мс	100,0±2,2	93,7±1,4	<0,05
E, м/с	0,64±0,01	0,69±0,02	<0,05
A, м/с	0,71±0,05	0,68±0,04	<0,01
E/A	0,92±0,01	1,10±0,04	<0,05

С позиции представленных данных особое значение приобретает понимание механизмов развития эндотелиальной дисфункции при ДДЛЖ для создания новых эффективных методов лечения этого синдрома.

Недавно завершённые исследования показали [20,21], что иницирующая роль в развитии ДДЛЖ принадлежит дисфункции эндотелия, а именно – нарушению его вазодилатирующей способности. В свою очередь, дисфункции эндотелия развиваются на фоне недостатка сосудорасширяющих (NO) или избытка сосудосуживающих (эндотелина) факторов. В настоящее время известно, что NO, выделяемый эндотелиальными клетками в сердце, через повышение внутриклеточной концентрации цГМФ обеспечивает контрактильную функцию миокарда, усиливая релаксацию желудочков и увеличивая диастолическую растяжимость. Для действия эндотелина характерны медленно нарастающая вазоконстрикция, повышение митогенной активности моноцитов и гладкомышечных клеток, что и оказывает патологическое воздействие на миокард.

Как уже известно, высокоселективный β-блокатор небилет оказывает модулирующий эффект на высвобождение NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией. Оба указанных механизма ведут к эффективному контролю АД и сохранению функции левого желудочка, чем и было мотивировано нами изучение антиишемического и гипотензивного эффекта небилета в сопоставлении с его эффектом на эндотелиальную функцию, а затем на диастолическую функцию левого желудочка.

В данном исследовании нами выявлены антиишемические эффекты препарата, что соответствует результатам других клинических исследований [23-25]. В частности, у 34 пациентов с ИБС наблюдали уменьшение количества эпизодов ишемии, увеличение времени до начала приступа при проведении нагрузочной пробы, а также времени до появления депрессии сегмента ST. Эффективность небилета связывают с высокой β<sub>1</sub>-селективной активностью, что обуславливает снижение потребления кислорода миокардом, а также ЧСС и АД.



Более того, выявленное у небилета уникальное для  $\beta$ -адреноблокатора антиатерогенное действие, обусловленное высвобождением NO, оказывает антиоксидантное действие, замедляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток стенки сосуда и тем самым предотвращает развитие атеросклероза.

В нашем исследовании показано, что небилет, как стимулятор высвобождения NO и  $\beta$ -адреноблокатор, может влиять на гемодинамические нарушения, имеющие место при эссенциальной гипертензии: у 20-и исследуемых нами пациентов с ЭГ при применении небилета в течение 2-х недель наблюдалось достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления ( $p < 0,05$ ). Гипотензивное действие небилета можно объяснить следующим образом: поскольку иницирующая роль в нарушении тонуса в кондуктивных и резистивных артериях при АГ принадлежит дисфункции эндотелия, а именно – нарушению его вазодилатирующей способности, терапия небилетом способствует высвобождению вазорелаксирующего фактора (NO) и тем самым приводит к снижению периферического сопротивления сосудов.

При оценке показателей сосудистой реактивности плечевой артерии на фоне лечения небилетом обнаружено существенное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации среди всех групп больных, особенно среди ДДЛЖ. Так, на фоне терапии небилетом, показатель процента прироста артерии на эндотелийзависимый стимул у больных с ДДЛЖ увеличился на 73%, тогда как в группе больных без ДДЛЖ ПК увеличился на 66%. При оценке эндотелийнезависимого стимула до и после лечения выявлено незначительное, почти одинаковое улучшение во всех группах ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, ЭЗВД, осуществляемая в основном NO, определяет тонус коронарных и периферических артерий. Альтернативный механизм может вовлекать продукцию эндотелийзависимого сосудосуживающего фактора – эндотелин-1.

При определении содержания эндотелина-1 обнаружено его достоверное снижение почти одинаково во всех группах ( $p > 0,05$ ). Вероятной причиной может быть потенцирование небилетом эндотелий зависимой вазодилатации, что в свою очередь способствует восстановлению контроля NO за синтезом эндотелина-1 и, через протеинкиназа-С-зависимый механизм, уменьшению чувствительности сосудов к вазоконстрикторным стимулам [26].

Более того, нами проанализированы эхокардиографические показатели функции левого желудочка у больных ДДЛЖ - 14 с эссенциальной АГ и 22 с ИБС; Несмотря на то, что у этих больных не наблюдалось достоверной динамики эхокардиографических показателей

функции левого желудочка, было обнаружено значимое увеличение раннего диастолического наполнения левого желудочка. Коэффициент E/A к концу лечения достиг  $1,10 \pm 0,04$  ед. против  $0,92 \pm 0,01$  ед. до лечения ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ДДЛЖ небилет улучшал функцию левого желудочка, что, вероятно, можно объяснить его свойством индуцировать эндотелийзависимую релаксацию коронарных артерий.

При оценке взаимосвязи показателей реактивности плечевой артерии с диастолической функцией ЛЖ нами выявлена выраженная корреляция между ЭЗВД и релаксационной способностью левого желудочка ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), позволяющая сделать вывод, что в основе диастолической дисфункции лежит эндотелиальная дисфункция и именно ее коррекция позволит предотвратить диастолическую дисфункцию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bell D.M., Johns T.E., Lopez L.M. Endothelial dysfunction: implications for therapy of cardiovascular diseases // *Ann. Pharmacother.* – 1999. - N32. – P. 459-470.
2. Bonow R.O., Vitale D.F., Bacharach S.L. Asynchronous left ventricular regional function and impaired global diastolic filling in patients with coronary artery disease: reversal after coronary angioplasty // *Circulation.* – 1985. - N71. – P. 297-307.
3. Brucks S., Little W.C., Chao T., Kitzman D.W. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* – 2005. - N95. – P. 603-606.
4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. - N340. – P. 1111-1115.
5. Humphrey L.S., Topol E.J., Rosenfeld G.I. Immediate enhancement of left ventricular relaxation by coronary artery bypass grafting: intra-operative assessment // *Circulation.* – 1988. - N77. - P. 886-896.
6. Jambrik Z., Venneri L., Varga A., Rigo F., Borges A., Picano E. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 2004. - N148. – P. 684-689.
7. Katz D.L. Lifestyle and dietary modification for prevention of heart failure // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. - N88. - P. 1295-1320.
8. Kitzman D.W., Little W.C., Brubaker P.H., Anderson R.T., Hundley W.G., Stewart K.P., Marburger C.T. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure // *JAMA.* – 2002. - N288. – P. 2144-2150.
9. Klein L., Gheorghide M. Coronary artery disease and prevention of heart failure // *Med. Clin. N. Am.* – 2004. - N88. – P. 1209-1235.
10. Labovitz A.J., Lewen M.K., Kern M. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1987. - N10. – P. 748-755.
11. Lekakis J.P., Papamichael C.M., Vemmos C.N. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. -N31. – P. 541-546.
12. Picini J.P., Klein L., Gheorghide M. New insights into diastolic heart failure: role of diabetes // *Amer. J. Med.* – 2004. - N116(Suppl 5A). – P. 64-75.

13. Poulsen S.H., Jensen S.E., Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial dysfunction // Amer. Heart J. – 1999. - N137. – P. 910-918.
14. Redfield M.M. Understanding “diastolic” heart failure // N. Engl. J. Med. – 2004. - N350. – P. 1930-1931.
15. Takase B., Uehata A., Akima T. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease // Am. J. Cardiol. – 1998. - N82. – P. 1535-1539.
16. Linder L., Kiowski W., Buhler FR., Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension // Circulation. – 1990. - N81. – P. 1762-1767.
17. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E., Epstein S.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med. – 1990. - N323. – P. 22-27.
18. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Hypertens. – 1996. – N 14(5). – P. 83-93.
18. Van Neuten L., De Cree J. Nebivolol: comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, atenolol and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure // Cardiovasc. Drug Ther. – 1998. – vol. 12. – P. 339-344.
19. Paulus W.J., Vantrimpont P.J., Shah A.M. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitropruside infusion // Circulation. – 1994. - vol.89. – P. 2070-2078.
20. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардиол. журн. – 2001. – N 4. – С. 79-83.
21. Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // Сердеч. недостаточность. – 2002. – N1. – С. 22-24.
22. Cherchi A. et al. Antianginal and antiischemic activity of Nebivolol in stable angina of effort // Drug. Invest. – 1991. - N3. - Suppl 1. – P. 86-98.
23. Ruf G. et al. Determination of the antiischemic activity of Nebivolol in comparison with atenolol // Int. J. Cardiol. – 1994. - N43. – P. 279-285.
24. Ulvenstam G. A single blind dose-ranging study of Nebivolol in patients with angina pectori // Drug. Invest. – 1991. - N3. - Suppl 1. – P. 199-200.
25. Garlichs C.D., Zhang H., Mugge A., Daniel W.G. Beta-blockers reduce the release and synthesis of endothelin-1 in human endothelial cells // Eur. J. Clin. Invest. – 1999. – vol. 29. – P. 12-16.

## SUMMARY

### EFFECTS OF NEBIVOLOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIASTOLIC DYSFUNCTION OF LEFT VENTRICLE

**Chigogidze T., Simonia G.**

*Department of Internal Medicine, Tbilisi State Medical University*

The aim of our research was to assess the role of vasoactive factors of endothelium (NO and endothelin-1) during diastolic dysfunction of the left ventricle and to determine the effects of nebivolol in the early treatment period of endothelial dysfunction.

In the investigation were included 36 male patients (mean age 49±6 years) with LVDD due to CAD (22 patients) and essential hypertension (14 patients) as well as in 18 male patients (control group, 12 patients with CAD and 6 with hypertension) without LVDD of matched age, who underwent 2 week treatment with 5 mg nebivolol (Nebilet, Berlin-Chime). The endothelial dysfunction was assessed by (a) a noninvasive method, brachial artery ultrasound during reactive hyperemia, measured by flow-mediated vasodilatation (FMD), which indirectly reflects the amount of NO and (b) measurement of the amount of ET-1 in the plasma by method of an enzyme-linked immunoassay (ELISA).

According to the results of our studies FMD (%) was increased by 73% among the patients with DD of LV whereas among the patients without DD was increased by 66% (p<0,05). Furthermore, statistically none significant decrease of endothelin-1 levels were observed and no difference was found among the groups of patients. Importantly, statistically significant increase of early ventricular filling was found: E/A ratio with Doppler echocardiography at the end of 2 week period treatment reached 1,10±0,04 vs. 0,92±0,01 before the treatment (p<0,05).

Positive correlation was found between FMD (%) and the relaxation capability of the left ventricle (r=0,38, p<0,05). Based on these results we can conclude that endothelial dysfunction might be indicator of LVDD, and by treating the former we can prevent the diastolic dysfunction.

**Key words:** endothelial dysfunction, flow mediated vasodilatation, diastolic dysfunction of the left ventricle.

## РЕЗЮМЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ НЕБИЛЕТА У БОЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПРИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**Чигогидзе Т.Г., Симония Г.В.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра внутренней медицины N1*

Целью нашего исследования явилось определение роли vasoактивных факторов эндотелия (NO и эндотелина-1) при диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) и возможности фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции небилетом. В исследование были включены 36 больных мужского пола, средний возраст 49±6 лет, с ДДЛЖ с сопутствующей ИБС (22 больных) или эссенциальной гипертонией (ЭГ) (14 больных), а также 18 больных мужского пола (контрольная группа) без ДДЛЖ (12 больных ИБС и 6 больных ЭГ), сопоставимых по возрасту с пациентами основных групп, которым назначали 2- недельную терапию небилетом (небилет, Berlin-Chime) в суточной дозе 5 мг. Состояние эндотелия оценивалось с помощью пробы с реактивной гиперемией, применением ультразвука высокого разрешения, который косвенно дает информацию о содержании NO; а также определением содержания эндотелина-1 в плазме крови методом количественного иммунного анализа (ELISA).

Согласно данным нашего исследования, на фоне терапии небилетом, показатель процента прироста артерии на эндоте-

лейзависимый стимул у больных ДДЛЖ увеличился на 73%, тогда как в группе больных без ДДЛЖ, прирост кровотока (ПК) увеличился на 66% ( $p < 0,05$ ). При определении содержания эндотелина-1 обнаружено его недостоверное, почти одинаковое во всех группах, снижение ( $p > 0,05$ ). Более того, при оценке эффективности лечения у больных с ДДЛЖ, было обнаружено значительное увеличение раннего диастолического наполнения левого желудочка: коэффициент E/A к концу лечения достиг  $1,10 \pm 0,04$  ед. против  $0,92 \pm 0,01$  ед. до лечения ( $p < 0,05$ ).

При оценке взаимозависимости показателей реактивности плечевой артерии и диастолической функции ЛЖ, выявлена отчетливая корреляция между эндотелийзависимой вазодилатацией и релаксационной способностью левого желудочка ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), позволяющая сделать вывод, что в основе диастолической дисфункции лежит эндотелиальная дисфункция и именно коррекция последней обеспечит превенцию диастолической дисфункции.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н.Нарсия

Научная публикация

## RISK FACTORS FOR CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Gegenava M., Kavtaradze G.

Department of Internal Diseases N1, Tbilisi State Medical University

Cardiovascular diseases which include coronary heart disease (CHD), stroke and arterial disease is the leading cause of death worldwide.

Three risk factors in particular – elevated cholesterol, smoking and high blood pressure- or combinations of these factors are responsible for more than 75% of all cardiovascular disease worldwide. Elevated cholesterol levels could contribute to the increase in cardiovascular morbidity and mortality.

Association between coronary artery disease and mental disorder is less studied and documented, but several study have demonstrated, that mental disorders increases the risk of developing cardiac disease, in particular coronary artery disease.

There are two possible mechanisms for increasing cholesterol level in patients with schizophrenia. First, most of these schizophrenic patients received antipsychotics treatment that have been found to increase levels of leptin, insulin, and cholesterol. Second, the negative symptoms of schizophrenia were related to the length of illness and these negative symptoms had the tendency to make patients less active in life; in turn, the immobility increased the probability of increased leptin, and cholesterol levels.

Our previous study [7] have demonstrated, that some of the patient with schizophrenia had electrocardiographic changes and some cardiac risk factors including, smoking, lack of exercises and high autonomic arousal during physical restraint are overrepresented in these patients.

The aim of present work was to reveal risk factors for cardiovascular disease among patients with schizophrenia.

**Material and methods.** 71 patients with the diagnosis of schizophrenia and depression were investigated. Their age varied from 35 to 70 years, simultaneously the healthy population was studied (20 healthy people). Diagnoses were defined by the ICD10. Current of disease were assessed by the test for schizophrenia assessment: SAPS and SANS.

Anamnesis data were collected by means of questionnaires, in which there were indicated: age, sex, heredity, presence of pain in left chest area, arterial hypertension, tobacco and other factors, these data were checked with the patients parents and nursing medical staff.

Statistic analysis of the data was done by means of the methods of variation statistics using Students' criterion and computer program STATISTIKA v 5.0 (table).

Table. Electrocardiographic changes in patients with schizophrenia (statistical analysis)

n=71	ECG changes		Normal ECG		p
	32		39		
	Mean	SD	Mean	SD	
pulse	76,0	13,8	79,6	11,2	NS
PQ	0,16	0,02	0,15	0,03	NS
QRS	0,07	0,018	0,06	0,020	0,032
QT	0,39	0,043	0,37	0,030	0,03
S,I	49,5	10,1	48,5	8,3	NS

Electrocardiographic research was performed by the apparatus ЭКИТ-04 with the speed 25mm/s.

We drew all blood samples of patients with schizophrenia, depression and control subjects after a night of fasting, we measured cholesterol by means of enzymatic procedures (cholesterol oxidase/phenylperoxidaseamin ophenoazonphenol (CHOD-PAP), Boehringer Mannheim adapted to the Hitachi Analyzer 747. High-density lipoproteins (HDL) was measured by the same enzymatic procedure and by spectrometric analysis. We calculated Low-density lipoproteins (LDL) cholesterol according to the method of Friedewald and colleagues.

**Results and their discussion.** Out of 71 studied patients heredity was charged in 14,2%, pain in the heart area was complained by 7,1%, tobacco smokers are 99,1%, diabetes mellitus in 4,2%, alcohol consumed by 5,7%, neural stress contracted by 8,5%.

Totally electrocardiographic changes were manifested in 44,3% of the patients, normal ECG data were obtained in 55,7% of the patients.

Cholesterol and other lipids level were measured in 40 patients (n=40). Cholesterol and LDL levels in patients with schizophrenia were significantly high and HDL was significantly decreased.

Cholesterol level 180-200 mg/dl were determined in 35%, 200-235 mg/dl in 17,5%, >235 mg/dl 12,5% (fig. 1). HDL >35 mg/dl revealed in 37,5% (fig. 2), LDL 130-159 mg/dl were determined in 10%, >160 mg/dl 20% (fig. 3), triglycerides (Tg) from 150 mg/dl to 199 mg/dl were determined in 25%, from 200 mg/dl to 499 mg/dl in 12,5% (fig. 4).

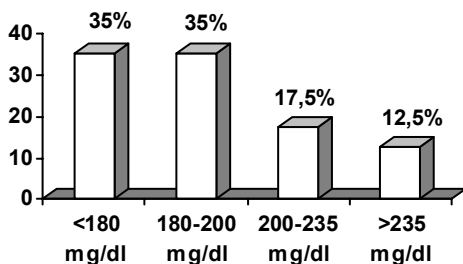


Fig. 1. Cholesterol level in patients with schizophrenia

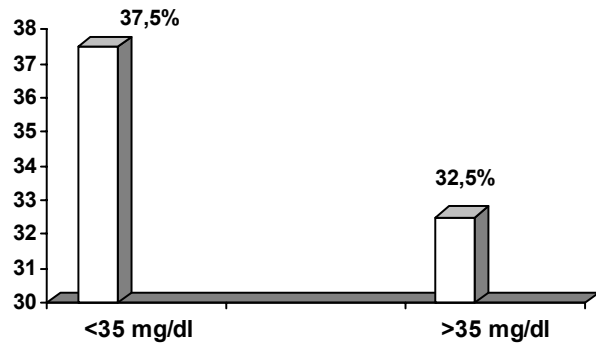


Fig. 2. HDL-CHOL level in patients with schizophrenia

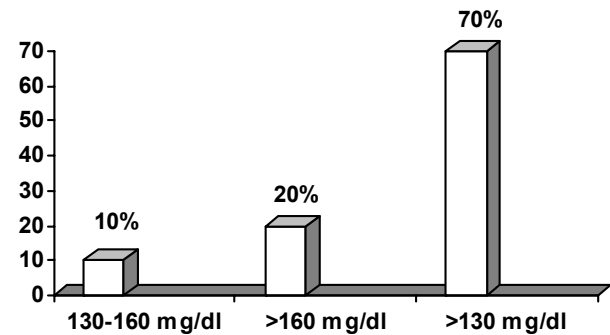


Fig. 3. LDL-COL level in patients with schizophrenia

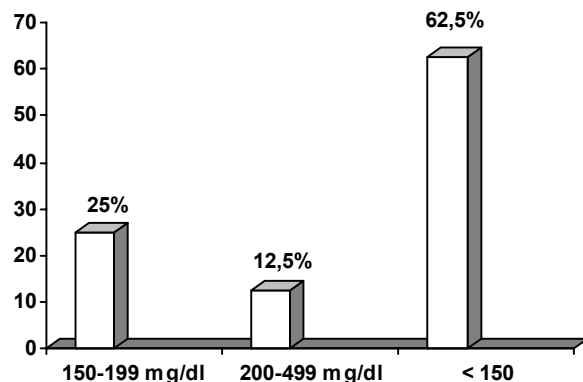


Fig. 4. Triglycerides in patients with schizophrenia

The Expert Panel of the US National Education Program guidelines classify total cholesterol levels below 200 mg/dl and HDL values below 130 mg/dl as “desirable” values.

Total cholesterol levels above 199 mg/dl and LDL values above 129 mg/dl, however, are classified as borderline high or high cholesterol ( $\geq 160$  mg/dl), respectively.

According to our studies, patients with schizophrenia has some risk factors for cardiovascular heart disease such as, elevated levels of Tg and LDL-c, smoking, lack of exercise, psychosocial factors (depression, social isolation and lack of social support, low socioeconomic status) and so on. It is necessary to consider cardiovascular effects of psychotropic medication (amiazin, cyclozolol, azaleptin, haloperidol).

We can conclude that all these patients with schizophrenia may belong to the risk group of cardiovascular disease.

## REFERENCES

1. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – N 108(3). – P. 208-214.
2. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Ustundag B. Serum leptin and triglyceride levels in patients on treatment with atypical

- antipsychotics // *J. psychiatry.* – 2003. – N 64(5). – P. 598-604.
3. Cui Y., Blumenthal R.S., Flaws J.A. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality // *Arch Intern Med.* – 2001. – N161. – P. 1413-1419.
4. Bruce D., Gaulin M.S., Jon S.M., Clozapine-associated elevation in serum tryglycerides // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – vol. 156. – P. 8.
5. David M.L., Darcy C., Holman J., Assen V., Jablensky and Michael S. T Hobbs. Death rate from ischemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998 // *British journal of psychiatry.* – 2003. – N182. – P. 31-36.
6. Jow G-M., Tsung-Tsair Yang, Chun-Lan Chen. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia // *Journal of Affective Disorders.* – 2006. – N90 - P. 21-27.
7. Gegenava M., Kavtaradze G. Ischemic heart disease and electrocardiographic changes in hospitalized mental patients // *Annals of Biomedical Research and Education.* – 2005. – N5. – P. 219-221.
8. Peter H., Tabrizain S., Hand I. Serum cholesterol in patients with obsessive compulsive disorder during treatment with behaviour therapy and SSRI versus placebo // *Int. J Psychiatry Med.* – 2000. – N30. – P. 27-29.
9. O'Brien P., Oyebo F. Psychotropic medication and the heart // *Advances in Psychiatric Treatment.* – 2003. – vol 9. – P. 414-423.
10. Pennix B.W., Beekman J.H., Hong A.T., et al. Depression and cardiac mortality // *Archives of General Psychiatry.* – 2001. – N58. – P. 221-227.

## SUMMARY

### RISK FACTORS FOR CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Gegenava M., Kavtaradze G.

*Department of Internal Diseases N1, Tbilisi State Medical University*

Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. As many as half of these death may be attributed to the unhealthy cholesterol and lipid levels. Elevated cholesterol levels could contribute to the increase in cardiovascular morbidity and mortality.

Association between the coronary artery disease and mental disorder is less studied and documented, but several studies have demonstrated, that mental disorders increases the risk of developing cardiac disease, in particular coronary artery disease.

Cholesterol and other lipids level were measured in 40 patients (n=40). Cholesterol and LDL levels in patients with schizophrenia were significantly higher and HDL was significantly decreased.

Cholesterol level 180-200 mg/dl were determined in 35%, 200-235 mg/dl in 17,5%, >235 mg/dl 12,5%. HDL->35 mg/dl revealed in 37,5%. LDL 130-159 mg/dl were determined in 10%, >160 mg/dl - 20%. Triglycerides (Tg) from 150 mg/dl to 199 mg/dl were determined in 25%, from 200 mg/dl to 499 mg/dl in 12,5%.

According to our study, patients with schizophrenia has some risk factors for cardiovascular heart disease such as, elevated levels of Tg and LDL-c, smoking, lack of exercise, psychosocial factors (depression, social isolation and lack of social support, low socioeconomic status) and so on. We can conclude that all these patients with schizophrenia may belong to the risk group of cardiovascular disease.

**Key words:** schizophrenia, lipids, cholesterol, coronary heart disease.

## РЕЗЮМЕ

### ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Гегенава М.А., Кавтарадзе Г.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет кафедра внутренних болезней N1*

Ишемическая болезнь сердца является наиболее частой причиной смертности во многих странах. Целью исследования явилось установление факторов риска ее развития у больных шизофренией.

Связь между ишемической болезнью сердца и патологией психической сферы изучена в меньшей степени, однако некоторые авторы утверждают риск высокой степени смертности, обусловленной кардиоваскулярной болезнью у лиц с

патологией психической сферы в сравнении со здоровой популяцией. С этой точки зрения нами изучены 40 больных шизофренией, пациентов психиатрической больницы.

В результате исследования липидного спектра крови выявлено, что уровень холестерина составил 180-200 мг/дл у 35% больных, 200-235 мг/дл - в 17,5%, >235 мг/дл - в 12,5%. Уровень липопротеидов низкой плотности >35 мг/дл был отмечен в 37,5% случаев, липопротеиды высокой плотности 130-159 мг/дл в 10%, >160 мг/дл - в 20%. Уровень триглицеридов был повышен в 37,5 % случаев.

На основании полученных нами данных, считаем целесообразным причислить к группе риска развития ишемической болезни сердца пациентов психиатрической больницы, больных шизофренией, так как у них обнаружены такие факторы риска развития ишемической болезни сердца, как: гиперлипидемия, курение (табак), адинамия, психосоциальные факторы (депрессия, социальная изоляция, низкий социо-экономический статус, нехватка социальной поддержки), семейный анамнез, в 44,3% случаев отмечены электрокардиографические изменения.

Рецензент: д.м.н., проф. Н.Н. Нарсия

Научная публикация

## PERSONALITY TYPE AND CORONARY HEART DISEASE

Mitaishvili N., Danelia M.

Tbilisi State Medical University; National Institute of Health, Tbilisi, Georgia

Statistical data reveal that during the last decades coronary heart disease (CHD) morbidity is decreasing in west European countries, USA, Australia and Japan, while eastern countries show the trend to increase morbidity and mortality both in men and women [2,6].

In Georgia, like the other post soviet republics CHD morbidity is increasing [9], 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.

The rise of mortality from CHD during the last decade can not be explained by changes in traditional risk factors only. Psychosocial factors are mentioned as one of the causes of negative dynamics [1]. 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.

Evidence linking psychosocial factors with coronary heart disease is important in making causal inferences and therefore in designing preventive interventions.

**Material and methods.** Case 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. Conventional cardio-vascular risk factors were also assessed according to medical history data. Permission was sought from each admitting physician, and informed consent was obtained from the patients in the hospital.

Control group was composed from practically healthy people as age and sex match of the case group.

Participants were asked to fill in extensive questionnaire. Personality type was assessed by the 9 items from the Framingham type A scale. The participants were asked to answer to the questions describing following traits or qualities: (1) eating too quickly, (2) having a strong need to excel (to be best) in most things, (3) usually feeling pressed for time, (4) getting quite upset when you have to wait for anything, (5) being hard-driving and competitive, and (6) being bossy or dominating, (7) has your work often stayed with you so that you were thinking about it after working hours (8)? Has your work often stretched you to the very limits of your energy and capacity (9)? Have you often felt uncertain, uncomfortable, or dissatisfied with how well you were doing at work? For each item, subjects will be asked whether the trait describe them very well, fairly well, somewhat, or not at

all. Each personality type item will be scored, with the sign reversed where appropriate, and the values will be summed. Statistical analysis was performed, OR, 95% CI and p value calculated.

**Results and their discussion.** As expected, a higher proportion of case patients had been treated for hypertension or diabetes. Case patients also were more likely to report a family history of premature MI and to be physically less

active. In addition, they smoked more heavily and drank alcohol less frequently.

Type A subject prevailed in the study population, both men and women. Comparison of case and control groups did not reveal any significant difference (table). Type A personality men composed 50,7% of case group and 54,7% of control group (OR 0,88; 95% CI 0,52-1,48; p 0,70), and women 52,7% and 53,9% correspondingly (OR 0,94; 95% CI 0,47-1,90; p 1,00).

Table. Distribution of study populaaion by personality type

Personality Type	Men		Women	
	Case Group	Control Group	Case Group	Control Group
Type A	64 (50,7%)	68 (54,0%)	39 (52,7%)	40 (53,9%)
Type B	62 (49,2%)	58 (46,0%)	35 (47,3%)	34 (46,1%)

Comparison according to age groups revealed no difference either.

Type A behaviour is defined as action-emotion complex stimulated by certain environment. It is believed to be influenced by Western cultural values that reward those who can produce in any capacity with great amounts of speed, efficiency and aggressiveness [7]. After the identification of the type A behavior pattern by Friedman and Rosenman [4] in the late 1950s, a syndrome characterized by competition, hostility, and exaggerated commitment to work, many studies have investigated whether personality patterns or individual character traits promote the development of CHD. Although type A behavior continues to receive attention, a series of studies have reported no correlation between type A behavior and CHD risk [3,5]. Our study revealed no correlation between personality type and CHD. Theoretically it might be explained by changes in society, as personality type is supposed to be connected with certain characteristics of society at certain times [8].

Though, it should be mentioned that precise assessment of personality type is problematic since personality not only creates its own endogenous stresses but also determines other factors [10], for example, influences choice of occupation or decision concerning keeping or leaving the job. Furthermore, may be not all components of type A behavior are pathogenic.

## REFERENCES

1. Гафаров В.В., Гагулин И.В. Популяционное исследование социально-психологических факторов риска ИБС в мужской популяции Новосибирска // Тер. Арх. – 2000. – N 4(72). – P. 40-43.
2. Cooper R., Cutler J., Desvigne-Nickens P. et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the National Conference on Cardiovascular Disease Prevention // Circulation. – 2000. - N102. – P. 3137–3147.
3. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M., D'Agostino R.B., Benjamin E.J. Anger and hostility predict the development of

atrial fibrillation in men in the framingham offspring study // Circulation. – 2004. – N 109(10). – P. 1267-1271.

4. Friedman M., Rosenman R.H. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings: blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease // JAMA. – 1959. - N169. – P. 1286-1296.

5. Kawachi I., Sparrow D., Kubzansky L.D., Spiro A., Vokonas P.S., Weiss S.T. Prospective study of a self-report type a scale and risk of coronary heart disease: test of the MMPI-2 type A scale // Circulation. – 1998. - N98. – P. 405-412.

6. Levi F., Lucchini F., Negri E., Vecchia CLa. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world // Heart. – 2002. - N88. - P. 119-124.

7. Lachar B.L. Coronary Prone Behavior // Texas Health Institute Journal. – 1993. - N20. – P. 143-51.

8. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility // International Journal of Cardiology. – 2001. - N79. – P. 245-251.

9. Statistical Yearbook of Georgia. - 2002.

10. Yoshimasu K. Relation of Type A Behavior pattern and job-related psychosocial factors to nonfatal myocardial infarction: a case-control study of Japanese male workers and women // Psychosom Med. – 2001. - N63. – P. 797-804.

## SUMMARY

### PERSONALITY TYPE AND CORONARY HEART DISEASE

Mitaishvili N., Danelia M.

Tbilisi State Medical University; National Institute of Health, Tbilisi, Georgia

Significant health damage caused by cardio-vascular diseases and in particular coronary heart disease creates serious problems for clinicians, public health providers and authorities. Identification of risk-factors has got utmost importance for effective and efficient prevention. In addition to “conventional” risk-factors number of psychosocial factors attracts growing attention. 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, reorganization of society according to social or other indicators induces or provokes stress

and increases demands for adaptation abilities. Type A personality is one of such factors. A case-control study was carried out to assess the relationship between different psychosocial factors (personality type, psychosocial work environment, social support and socioeconomic status, including education) and coronary heart disease. The study results indicate that low socioeconomic status and jobs characterized by low decision latitude, high job strain and low social support at work may be associated with an increased risk of acute coronary events. Though no significant correlation was revealed between type A personality and coronary heart disease rate.

**Key words:** coronary heart disease, risk factors, psychosocial factors, personality type.

## РЕЗЮМЕ

### ТИП ЛИЧНОСТИ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Миташвили Н.И., Данелиа М.Д.

*Тбилисский государственный медицинский институт; Национальный институт Здоровья*

Значительный урон, наносимый здоровью сердечно-сосудистыми заболеваниями, создает серьезные проблемы для

клиницистов, работников общественного здравоохранения и органов управления. Идентификация риск-факторов имеет огромное значение для эффективной профилактики. Кроме “традиционных” риск-факторов на сегодняшний день все больше внимания уделяется психо-социальным факторам. В нашей действительности, при структурных переменных в обществе, возросла роль социальных и психологических факторов в жизни населения. Известно, что изменение экономических отношений, реорганизация общества в зависимости от социальных и других показателей вызывает стресс и предъявляет повышенные требования к адаптивным возможностям личности. Тип личности является одним из таких факторов. Нами проведено исследование методом случая-контроля для определения взаимосвязи различных психо-социальных факторов (тип личности, рабочая обстановка, уровень социальной поддержки и социально-экономический статус, включая уровень образования) и ИБС. Исследование выявило, что низкий социально-экономический статус и рабочие места, которые характеризуются комбинацией высоких психических нагрузок, низкой свободой в принятии решений и слабой социальной поддержкой могут ассоциироваться с повышением риска ишемической болезни сердца. Однако исследование не выявило какой либо значительной корреляции психологического типа и ИБС.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.И. Гванцеладзе*

*Научная публикация*

## ЭНДОКРИННО-ОБМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Каджая<sup>1</sup> Н.Р., Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Ткешелашвили<sup>2</sup> Б.Д., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Джугели<sup>2</sup> М.К.

<sup>1</sup>*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии;*

<sup>2</sup>*ООО “Медицинский центр Д. Татишвили”*

В последнее время с особой актуальностью рассматриваются болезни цивилизации, к которым относятся: атеросклероз, ИБС, инфаркт миокарда, инсульт, онкозаболевания; у женщин репродуктивного возраста наблюдается: ановуляция, бесплодие, доброкачественные и злокачественные гиперпластические процессы шейки и тела матки, молочных желез [1-2]. Вышеуказанное, возможно, связано с увеличением частоты эндокринно-обменных нарушений. Особое внимание на сегодняшний день уделяется метаболическому синдрому (МС), главными составляющими компонентами которого являются – инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, ожи-

рение (ОЖ), артериальная гипертензия, дислипидемия (ДЛ), нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет типа 2 [4-8]. Итак, протекающие в организме дисгормональные процессы отражаются на органах-мишенях: теле и шейке матки (ШМ), яичниках, молочных железах (МЖ), которые в этом случае имеют вторичный характер. Исходя из этого, диагностика патологических процессов органов репродукции требует дифференцированного подхода и этиопатогенетического лечения. Неоднозначную роль в вышеуказанных процессах играет гормон белой жировой ткани – лептин (Л), отражающий в крови суммарный энергетичес-



кий резерв жировой ткани [10]. Л воздействует, главным образом, на липидный обмен и влияет на репродуктивную функцию. Все вышеперечисленное указывает на существование единой интегральной системы, объединяющей репродуктивную ось с энергетическим гомеостазом организма.

Целью нашего исследования явилось определение характера эндокринно-обменных нарушений у больных с гиперпластическими процессами тела и шейки матки, молочных желез.

**Материал и методы.** Проведено обследование 88 пациентов репродуктивного возраста, имеющих различные гинекологические жалобы. В основную группу вошли 72 пациента (ср. возраст 35,9±10,3 лет, индекс массы тела (ИМТ) – 28,0±6,1) с гиперпластическими процессами эндометрия, ШМ (гиперплазия, полипоз), миомой матки и МЖ (фиброаденома, аденоматоз). Контрольную группу составили 16 пациентов (ср. возраст 33,6±5,6 лет, ИМТ – 24,9±8,3) без гиперпластических процессов гениталий. Диагностика вышеуказанных патологических процессов проводилась с помощью ультразвукового исследования малого таза и молочных желез на аппарате SIEMENS ANTARES и SIEMENS Sonoline ELEGRA трансабдоминальным датчиком 3.5 мГц, трансвагинальным датчиком 9.5 мГц и датчиком для МЖ 13.5 мГц в

первой фазе менструального цикла и кольпоскопическим методом обследования шейки матки.

Для диагностики МС применялась классификация ВОЗ 2002 г. [3]. С помощью модели оценки гомеостаза (НОМА) определялись три параметра: НОМА-%В – для оценки β-клеточной функции; НОМА-%S – для оценки чувствительности организма к инсулину и НОМА-IR – индекс ИР [9]. Оценка антропометрических показателей проводилась по ИМТ, окружности талии и бедер. Исследование уровня Л, триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови проводилось иммуноферментным методом. Стандартный оральный глюкозотолерантный тест в капиллярной крови проводился глюкозо-оксидационным методом, а содержание базального и стимулированного С-пептида в венозной крови определялось иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Beckman Coulter. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением компьютерной программы STATISTICA 5.0/W.

**Результаты и их обсуждение.** Частота МС, ИР, ОЖ и ДЛ, а также показатели основных метаболических параметров в основной и контрольной группах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Частота МС, ИР, ОЖ и ДЛ, и показатели основных метаболических параметров

	Основная группа		Контрольная группа		χ <sup>2</sup> (p)
	абс.	%	абс.	%	
МС	20	28,0%	3	18,8%	3,95 (p=0,047)
ИР	27	37,5%	3	18,8%	4,59 (p=0,033)
ОЖ	38	52,8%	4	25,0%	4,05 (p=0,045)
ДЛ	17	52,8%	0	0,0%	4,68 (p=0,031)
	средняя±СО		средняя±СО		р
НОМА-%В	136,6±50,8		114,1±49,3		NS
НОМА-%S	87,8±59,5		111,7±61,7		NS
НОМА-IR	1,4±1,1		1,0±0,4		0,017
ИМТ	35,9±10,3		24,9±8,3		NS
ТГ, мг/дл	116,2±45,5		82,0±23,6		<0,001
ЛПВП, мг/дл	47,9±12,4		53,0±2,6		0,002

Как следует из таблицы 2, количество компонентов, составляющих МС, превалирует у пациентов с гиперпластическими процессами эндометрия, ШМ и МЖ.

Таблица 2. Количество пациентов с МС и их распределение по количеству компонентов

Количество компонентов МС	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
0	7	9,7%	1	6,3%
1	22	30,6%	8	50,0%
2	23	31,9%	3	18,8%
3	14	19,4%	3	18,8%
4	6	8,3%	0	0,0%

указанных процессов у пациентов с МС и отдельными его составляющими компонентами.

Таким образом, полученные нами результаты указывают, что МС и ее составляющие – инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия – достоверно влияют на становление гиперпластических процессов матки, шейки матки и молочных желез. Уровень лептина в крови достоверно повышен у пациентов с гиперпластическими процессами женских репродуктивных органов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ვირსალაძე დ.კ. მეტაბოლური სინდრომი – რეალობა და პერსპექტივები. – თბ.: “დედა ება”. – 2001. – 220 გვ.
2. Вишневецкая Е.Е. Особенности организма и опухоли у молодых молодого возраста при раке эндометрия // Вопр. Онкол. – 2004. – N 50(4). – P. 440-443.
3. Diagnosis and Classification of Metabolic Syndrome. - Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance. - 2002.
4. Dokras A. et al. Screening women with PCOS for metabolic syndrome // Obstet. Gynecol. – 2005. – N 106(1). – P. 131-7.
5. Dunaif A. Insulin resistance and PCOS // Endocr. Rev. – 1997. – N18. – P. 774-800.
6. Erel C. T. Is serum leptin level regulated by thyroid functions, lipid metabolism and insulin resistance in PCOS // Gynecol. Endocrinol. – 2003. – N 17(3). – P. 223-9.
7. Gambineri A., Pelusi C., Vicennati V., Pagotto U., Pasquali R. Obesity and polycystic ovary syndrome // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2002. - N26. – P. 883-96.
8. Legro R.S., Urbanek M., Kunselman A.R., Dunaif A. Self-selected women with polycystic ovary syndrome are reproductively and metabolically abnormal and undertreated // Fertil. Steril. – 2002. - N78. – P. 51-57.
9. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation // Diabetes Care – 1998. - N21. – P. 2191-2192.
10. Liu L.L. et al. Expression of leptin and leptin receptor system in woman reproductive organs // Zhoghua Yi Xue Za Zhi. – 2003. – N 83(8). – P. 666-8.

## SUMMARY

### ENDOCRINE-METABOLIC PECULIARITIES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH HYPERPLASTIC PROCESSES OF CERVIX AND MAMMARY GLANDS

Kajaia<sup>1</sup> N., Virsaladze<sup>1</sup> D., Tkeshelashvili<sup>2</sup> B., Javashvili<sup>1</sup> L., Jugeli<sup>2</sup> M.

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University;  
<sup>2</sup> David Tatishvili Medical Centre Ltd., Tbilisi, Georgia

The aim of our investigation was the detection of endocrine-metabolic disorders in patients with hyperplastic processes of endomyometrium, uterine cervix and mammary glands.

88 patients of reproductive age with several gynaecological complaints have been investigated. 72 patients with hyperplastic processes in endomyometrium, uterine cervix (hyperplasia, poly-

posis, myoma) and mammary glands (fibroadenomatosis, adenomatosis) were selected in main group. Control group consisted of 16 patients without any hyperplastic processes of reproductive organs.

Metabolic syndrome in main group was revealed in 28% of cases, in control – 18,8% ( $\chi^2=3,95$ ,  $p=0,047$ ); insulin resistance – 37,5% and 18,7% ( $\chi^2=4,59$ ,  $p=0,033$ ), respectively; obesity – 52,8% and 25,0% ( $\chi^2=4,05$ ,  $p=0,045$ ), respectively; dyslipidemia – 52,8% and 0,0%; hypertension – 26,4% and 12,5% ( $\chi^2=1,88$ ,  $p=NS$ ), respectively. Blood leptin level in main group was –  $13,7\pm 10,9$  ng/ml, and in control –  $5,0\pm 2,9$  ng/ml ( $p=0,005$ ).

Our results suggest that metabolic syndrome and its components significantly influences the formation of hyperplastic processes of endomyometrium, uterine cervix and mammary glands. Blood leptin level is significantly increased in patients with hyperplastic pathologies.

**Key words:** insulin resistance, leptin, uterus, uterine cervix, hyperplasia, polyposis, adenomatosis, fibroadenomatosis.

## РЕЗЮМЕ

### ЭНДОКРИННО-ОБМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Каджая<sup>1</sup> Н.Р., Вирсаладзе<sup>1</sup> Д.К., Ткешелашвили<sup>2</sup> Б.Д., Джавашвили<sup>1</sup> Л.В., Джугели<sup>2</sup> М.К.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии; <sup>2</sup>ООО “Медицинский центр Д. Татишвили”

Целью нашего исследования явилось определение характера эндокринно-обменных нарушений у больных с гиперпластическими процессами тела и шейки матки, молочных желез. Проведено обследование 88 пациентов репродуктивного возраста, имеющих различные гинекологические жалобы. В основную группу вошли 72 пациента с гиперпластическими процессами эндометрия, шейки матки (гиперплазия, полипоз, миома) и молочных желез (фиброаденома, аденоматоз). Контрольную группу составили 16 пациентов без гиперпластических процессов женских репродуктивных органов. Метаболический синдром в основной группе выявлен в 28,0% случаев, а в контрольной – в 18,8% ( $\chi^2=3,95$ ,  $p=0,047$ ); инсулинорезистентность – соответственно, 37,5% и 18,7% ( $\chi^2=4,59$ ,  $p=0,033$ ); ожирение – 52,8% и 25,0% ( $\chi^2=4,05$ ,  $p=0,045$ ); дислипидемия – 52,8% и 0,0%. Уровень лептина в крови в исследуемой группе составил  $13,7\pm 10,9$  нг/мл, а в контрольной –  $5,0\pm 2,9$  нг/мл ( $p=0,005$ ). Полученные нами результаты указывают, что метаболический синдром и его составляющие достоверно влияют на становление гиперпластических процессов матки, шейки матки и молочных желез. Уровень лептина в крови достоверно повышен у пациентов с гиперпластическими процессами женских репродуктивных органов.

Рецензент: д.м.н. проф. Д.Г. Касрадзе

## УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА В КРОВИ ПРИ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Вирсаладзе Д.К., Чарквиани Н.Л., Адамия Н.А., Хуцишвили М.П., Схиртладзе М.Г.

Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии

По данным статистики, относительный риск ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин в постменопаузе примерно в 2,7 раза больше, чем у женщин того же возраста, но с сохраненной функцией яичников [3]. Известны следующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний для женщин: гормональный статус, преждевременная менопауза, абдоминальное ожирение, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, семейный анамнез ИБС, заболевания периферических сосудов, малоподвижный образ жизни и хронический стресс [1,3,6-8]. В результате изучения возникающих после менопаузы изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов установлено, что все указанные изменения взаимосвязаны и многие из них являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Отмеченное позволило исследователям выделить определенный менопаузальный метаболический синдром (ММС) [8]. Своевременная диагностика и терапия ММС способствует реальной профилактике заболеваний, вызванных метаболическими нарушениями - сахарного диабета и атеросклероза у женщин в постменопаузном периоде [2].

В публикациях последних лет большое внимание уделяется изучению роли недавно обнаруженных гормонов жировой ткани - адипонектина и лептина в обменных процессах, протекающих в организме человека [4,10].

Целью нашего исследования явилось определение уровней адипонектина и лептина в крови у женщин с менопаузальным метаболическим синдромом и их корреляционной зависимости от параметров, характерных для компонентов менопаузального метаболического синдрома.

**Материал и методы.** Нами обследованы 40 женщин с менопаузой в возрасте от 50 до 67 лет (средний возраст 58,3±6,3 лет). У 38 пациентов (95,0%) отмечался сахарный диабет типа 2 (средняя продолжительность –

10,1±7,2 года), а у 2-х (5,0%) - нарушение толерантности к глюкозе. Средняя продолжительность постменопаузального периода составила 11,1±7,4 лет. Контрольную группу составили 10 женщин постменопаузального возраста (средний возраст 54,5±5,6 лет).

Содержание адипонектина и лептина в крови определялось иммуноферментным методом (ELISA kit, Linco Research, USA; DRG Instruments GmbH, Germany). Для диагностики ММС применялась классификация ВОЗ 2002 г. [9]. С помощью модели оценки гомеостаза (НОМА) определялись три параметра: НОМА-%В - для оценки β-клеточной функции; НОМА-%S - для оценки чувствительности организма к инсулину и НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности (ИР) [5]. С целью оценки степени ожирения определялись индекс массы тела (ИМТ) окружность талии и бедер. Для характеристики углеводного обмена в капиллярной крови глюкозооксидационным методом проводили оральный глюкозотолерантный тест, а содержание базального С-пептида определялось иммунохемилюминесцентным методом в венозной крови. Среди параметров липидного обмена иммуноферментным методом в плазме крови определялось содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и индекс атерогенности (ИА). Для подтверждения наличия артериальной гипертензии определялись показатели систолического и диастолического артериального давления. Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики с применением компьютерной программы STATISTICA 5.0/W.

**Результаты и их обсуждение.** ММС в основной группе был выявлен у 37-ми больных (92,5%), а в контрольной - у 3-х (30,0%). Соответственно, показатель  $\chi^2$  составил 19,53 ( $p < 0,001$ ). Данные распределения пациентов по количеству компонентов ММС в основной группе приведены в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов с ММС в зависимости от компонентов

Количество компонентов МС	Основная группа	
	n=40	%
1	2	5,0%
2	2	5,0%
3	7	17,5%
4	29	72,5%

Показатели уровней адипонектина и лептина в крови приведены на диаграмме. Из диаграммы следует, что уровень адипонектина в крови среди пациентов с постменопаузальным метаболическим синдромом не от-

личается от контрольной группы, а уровень лептина достоверно значительно повышен по сравнению с контрольной. Показатели основных метаболических параметров в исследуемой группе приведены в таблице 2.

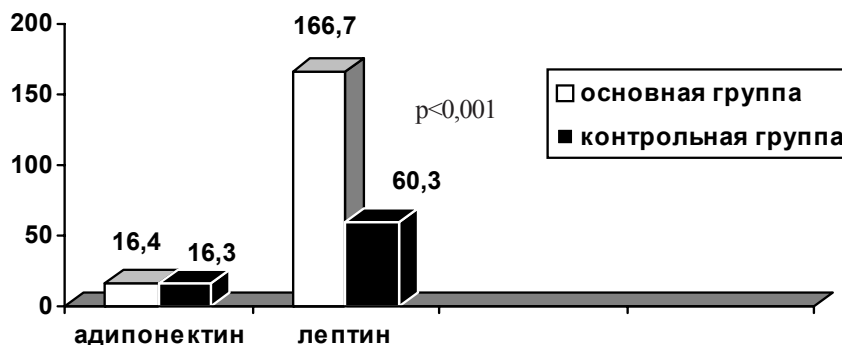


Диаграмма. Показатели уровней адипонектина и лептина в крови

Таблица 2. Основные метаболические параметры исследуемой группы

Параметр	Средний±СД
НОМА-%В	57,0±28,6
НОМА-%S	33,5±17,5
НОМА-IR	3,7±1,7
НbA <sub>1c</sub>	10,±2,1
гликемия, мг/дл	
натощак	205,9±63,5
постпрандиальная	226,8±52,8
С-пептид, нг/мл	3,8±1,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,8±3,1
Окружность талии, см	118,9±8,7
Соотношение окружностей талии и бедер	1,04±0,07
Артериальное давление, мм.рт.ст.	
систолическое	156,9±30,3
диастолическое	87,8±15,1
ОХ, мг/дл	262,5±87,6
ТГ, мг/дл	291,3±172,8
ЛПВП, мг/дл	38,6±8,6
ЛПНП, мг/дл	170,3±71,1
ЛПОНП, мг/дл	58,3±34,6
ИА	6,6±3,8

Статистическая обработка полученных результатов выявила коррелятивные связи уровней адипонектина и лептина в крови с параметрами характерных компонентов ММС. В частности, уровень адипонектина крови проявляет достоверную обратную корреляционную зависимость с окружностью талии ( $r=-0,3541$ ,  $p=0,025$ ), НbA<sub>1c</sub> ( $r=-0,4018$ ,  $p=0,010$ ), ОХ ( $r=-0,3504$ ,  $p=0,027$ ), ТГ ( $r=-0,3360$ ,  $p=0,034$ ) и прямую корреляционную - с ЛПВП ( $r=0,3665$ ,  $p=0,020$ ) (график 1). Уровень лептина в крови про-

являет достоверную прямую корреляционную зависимость с НОМА-%В ( $r=0,6625$ ,  $p<0,001$ ), ИМТ ( $r=0,4483$ ,  $p=0,004$ ), окружностью талии ( $r=0,3252$ ,  $p=0,040$ ) (график 2).

Роль адипонектина и лептина в углеводном и липидном обмене обсуждается во многих работах [7,8]. Наши результаты подтверждают значимость вышеуказанных гормонов не только в обменных процессах, но и в становлении ММС и атеросклероза.

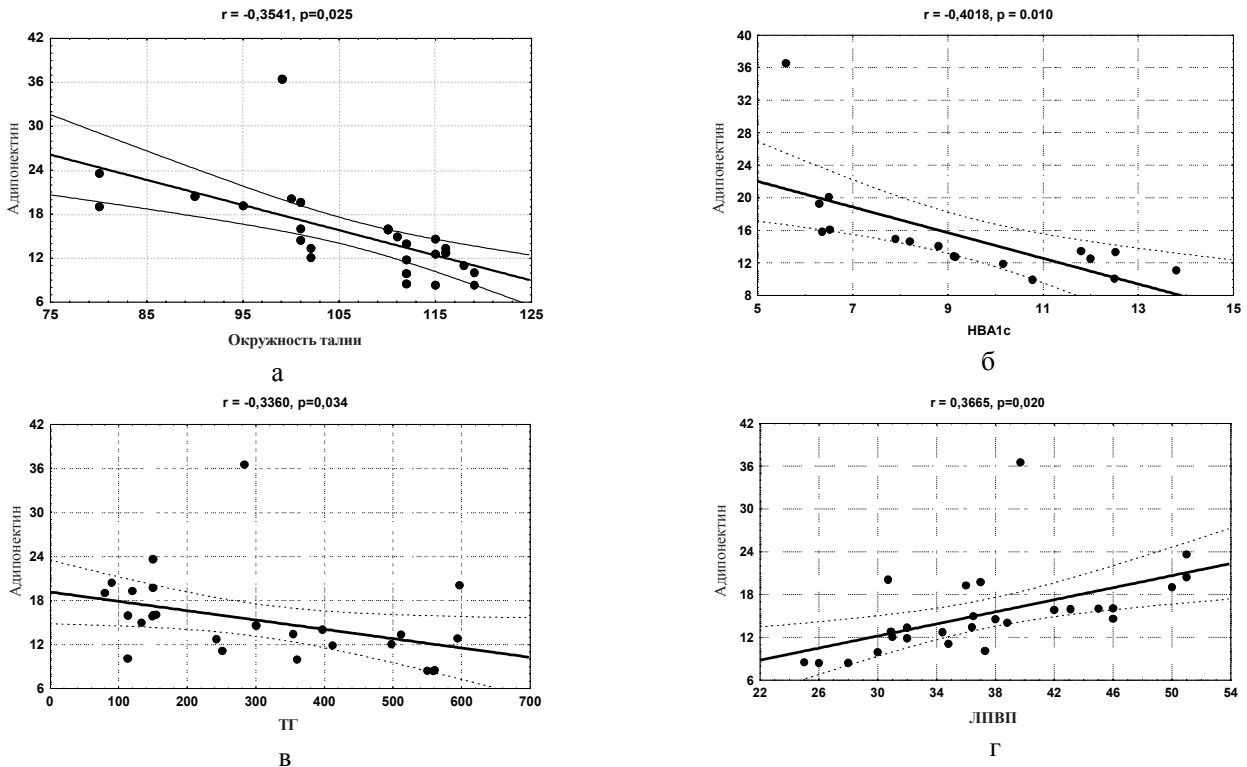


График 1. Корреляционная зависимость уровня адипонектина в крови от окружности талии (а),  $HbA_{1c}$  (б), ТГ (в) и ЛПВП (г)

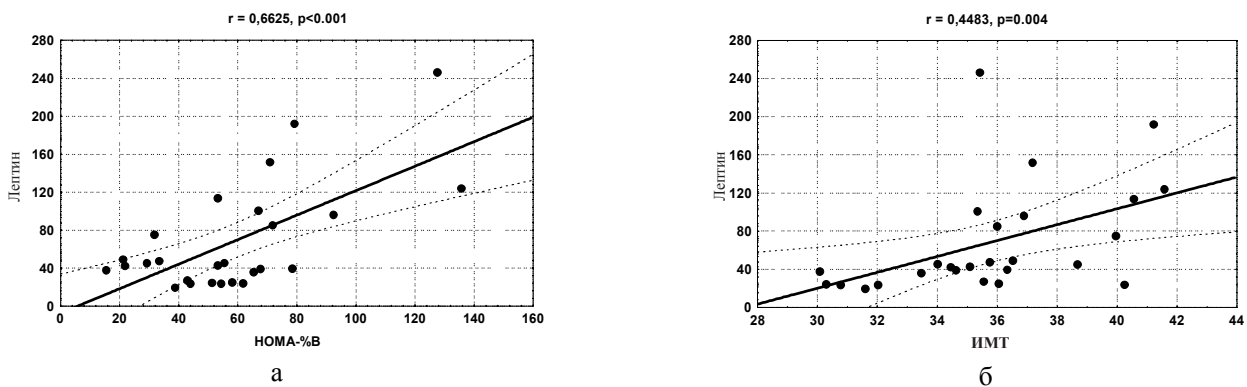


График 2. Корреляционная зависимость уровня лептина в крови от НОМА-%В (а) и ИМТ (б)

Полученные результаты показывают, что уровень адипонектина в крови среди пациентов с ММС не отличается от аналогичного показателя контрольной группы, а уровень лептина достоверно значительно повышен по сравнению с контрольной. Уровни адипонектина и лептина в крови достоверно коррелируют с параметрами характерных компонентов ММС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ვირსლადე დ.კ. მეტაბოლური სინდრომი – რეალობა და პერსპექტივები. – თბ.: “დედა ენა”. – 2001. – 128 გვ.
2. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // Consilium medicum. – 2003. - N 5(9). – С. 15-17.
3. Barret-Connor E, Wenger NK, Grady D et al. Weight and

- abdominal fat distribution in menopausal women // Maturitas. – 1998. – N31. – P. 1-7.
4. Hoffstedt H. et al. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – N89. - P. 1391-6.
5. Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Insulin and insulin resistance: impact on blood pressure and cardiovascular diseases // Diabetes Care. – 1998. – N21. – P. 2119-2.
6. Milewicz A., Bidziska B., Sidorowicz A. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes // Gynecol Endocrinol. – 1996. - N10. – P. 285-91.
7. Simkin-Silverman L.R., Wing et al. Maintenance of cardiovascular risk factors changes among middle-aged women in a lifestyle intervention trial // Women’s Health. – 1998. - N4. – P. 255-71.
8. Spencer C.P., Godslan I.F., Stevenson C. Decreased plasma adiponectin concentration in women with dyslipidemia // Gynecol Endocrinol. – 1997. - N1. – P. 41-55.

9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. - Part 1: Diagnosis and Classification of Metabolic Syndrome. - Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance. - 2002.  
10. Yanakoulia M. et al. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – N88. – P. 1730-6.

#### SUMMARY

#### BLOOD ADIPONECTIN AND LEPTIN LEVELS IN MENOPAUSAL METABOLIC SYNDROME

**Virsaladze D., Charkviani N., Adamia N., Khutsishvili M., Skhirtladze M.**

*Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University*

The aim of our investigation was the study of blood adiponectin and leptin levels in patients with menopausal metabolic syndrome (MMS) and their correlation with the parameters of MMS features. 40 females with menopause have been investigated. In 38 cases diabetes mellitus type 2 has been registered, and in 2 - impaired glucose tolerance. Mean duration of postmenopausal period was 11,1±7,4. Control group consisted of 10 females of postmenopausal age. The blood content of adiponectin and leptin was measured by ELISA. For MMS diagnostics WHO classification (2002) was applied. In basic group MMS was revealed in 37 patients, in control group - in 3 cases ( $\chi^2=19,53$ ,  $p<0,001$ ). It was not observed significant difference in blood adiponectin levels of basic and control groups (16,4±7,6 vs. 16,3±6,1,  $p=NS$ ), but blood leptin level was significantly higher in study group in comparison with controls (166,7+105,3 vs. 60,3±51,0,  $p<0,001$ ). Significant correlations of blood adiponectin and leptin levels with the parameters of MMS features were observed. Obtained results show that blood adiponectin level in MMS does not differ from the values in control group, although blood leptin level is significantly higher than the one among controls. They significantly correlated with the parameters of MMS features.

**Key words:** adiponectin, leptin, menopausal metabolic syndrome.

#### РЕЗЮМЕ

#### УРОВНИ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА В КРОВИ ПРИ МЕНОПАУЗАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

**Вирсаладзе Д.К., Чарквиани Н.Л., Адамия Н.А., Хуцишвили М.П., Схиртладзе М.Г.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра эндокринологии*

Целью нашего исследования являлось изучение уровней адипонектина и лептина в крови у пациентов с менопаузальным метаболическим синдромом (ММС) и их корреляционных зависимостей с параметрами характерных компонентов ММС. Были обследованы 40 женщин с менопаузой. У 38 пациентов отмечался сахарный диабет типа 2, а у 2-х - нарушение толерантности к глюкозе. Средняя продолжительность постменопаузального периода составила 11,1±7,4. Контрольную группу составили 10 женщин постменопаузального возраста. Содержание адипонектина и лептина в крови была определено иммуноферментным методом. Для диагностики ММС была применена классификация ВОЗ 2002 г. ММС в основной группе был выявлен у 37-ми больных, а в контрольной - у 3-х ( $\chi^2=19,53$ ,  $p<0,001$ ). Уровень адипонектина в крови среди пациентов с постменопаузальным метаболическим синдромом не отличается от контрольной группы (16,4+7,6 vs. 16,3+6,1,  $p=NS$ ), а уровень лептина достоверно значительно повышен по сравнению с контрольной (166,7+105,3 vs. 60,3±51,0,  $p<0,001$ ). Выявлены коррелятивные связи уровней адипонектина и лептина в крови с параметрами характерных компонентов ММС. Полученные результаты показывают, что уровень адипонектина в крови среди пациентов с ММС не отличается от аналогичного показателя контрольной группы, а уровень лептина достоверно значительно повышен по сравнению с контрольной. Уровни адипонектина и лептина в крови достоверно коррелируют с параметрами характерных компонентов ММС.

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

*Научная публикация*

#### ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

**Арабидзе С. Ю.**

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

Ревматоидный артрит (РА) занимает особое место среди заболеваний, которые могут явиться причиной вторичного остеопороза [1,2,13].

РА – одно из наиболее частых ревматических заболеваний неизвестной этиологии, ведущим проявлением которого является хронический деструктивный полиарт-

рит [13]. При этом, если периартикулярный остеопороз рассматривается как ранний диагностический признак РА, генерализованный системный остеопороз может служить индикатором тяжести прогрессирующего воспалительного заболевания [11, 16]. Причиной тому являются общие патогенетические механизмы развития, связанные с активацией системы иммунитета, гиперпродукцией “противовоспалительных” и недостаточным синтезом “антивосполительных” цитокинов, дисбалансом в системе RANKL/RANK/OPG, приводящим к активации остеокластогенеза и повышенной костной резорбции [2]. В развитии остеопороза при РА значение имеют общие риск-факторы (возраст, пол, генетическая отягощенность) и факторы, ассоциированные с самим заболеванием, в первую очередь, снижением физической активности больных РА. Необходимо учесть и тот фактор, что базисные препараты, применяемые для лечения РА (иммуносупрессивные препараты - метотрексат и циклоспорин А) сами негативно влияют на костную ткань [4, 15]. Также самое следует отметить о глюкокортикостероидных препаратах, которые незаменимы при РА для достижения длительной ремиссии в тех случаях, когда сохраняется высокая активность заболевания [10, 14].

Даже малые дозы стероидов, эффективность применения которых при РА не вызывает сомнений, нарушают кальциевый баланс, регуляцию половых гормонов, замедляют процессы формирования костной ткани [5-7, 9, 11, 14].

Исходя из вышесказанного, выявление остеопороза при РА является необходимым и чрезвычайно актуальным, как с целью слежения за прогрессированием болезни, так и включения в комплексное лечение антиостеопоротических средств.

Целью данного исследования явилось изучение маркеров костного метаболизма и показателей минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом с учетом пола, возраста больных, длительности заболевания, показателей клинической активности заболевания.

**Материал и методы.** В исследование включены 40 больных с достоверным диагнозом РА в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации [3], которым не проводилось лечение глюкокортикостероидами. Среди обследованных было 32 женщины и 8 мужчин, средний возраст составил  $44,2 \pm 2,3$  года, средняя длительность заболевания  $9,6 \pm 1,5$  года. У 10-и обследуемых женщин была менопауза (25%), длительность которой в 6-и (15%) случаях была более 5-и лет. Все больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); 18 больных – базисные противоревматические препараты, в том числе плаквенил (5 больных), метотрексат (7 больных), сульфасалазин (3 больных), купренил (1 больной), азатиоприн

(2 больных). Во всех случаях, в клинической картине заболевания преобладало поражение мелких периферических суставов; у 4-х пациентов отмечалось поражение тазобедренных суставов, у 3-х – поражение коленных суставов. Функциональное состояние пациентов определялось с помощью Станфордской анкеты оценки здоровья, а активность РА - по балльной методике, предложенной Weiss N., Wilke S. и соавт. [17].

В периферической крови больных определялись уровень общего кальция и неорганического фосфора. Активность общей щелочной фосфатазы определялась двухфазовым, иммунорадиометрическим методом с использованием моноклональных антител. Для определения уровня остеокальцина применялся иммуноферментный метод с использованием моноклональных антител (Biosource Human Osteocalcin EASIA). В качестве маркера костной резорбции использовался уровень суточной экскреции кальция в моче спектро-фотометрическим методом, натошак, в утренней порции мочи.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) измерялась методом ультразвуковой денситометрии по скорости прохождения ультразвука на аппарате Sound Scan Compact (Myriad, Israel). Место измерения – диафиз большеберцовой кости, который представлен, в основном, кортикальной тканью. Результаты оценивались по Т-критерию (стандартное отклонение (SD) от минеральной плотности костной ткани молодых, здоровых женщин). По рекомендациям ВОЗ,  $T < -2,5$  расценивался как остеопороз,  $-1 > T > -2,5$  – как остеопения,  $1 > T > -1$  – как норма.

У 19 больных МПКТ определяли методом двухэнергетической абсорбционной денситометрии на аппарате “Hologic”. Исследовали поясничную область позвоночника ( $L_1-L_4$ ), проксимальные отделы бедренной кости и дистальную часть предплечья.

Как при ультразвуковой денситометрии, и в этих случаях, диагностика остеопороза основывалась на критериях ВОЗ по Т-критерию, т.е. в стандартных отклонениях от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых. Величина SD до -1 расценивалась как норма, от -1 до -2,5 SD – как остеопения, ниже -2,5 SD – как остеопороз. Для оценки динамики МПКТ использовали ее абсолютное значение в  $г/см^2$ .

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладных статистических программ для “Windows” и “Statgraph” с помощью t-критерия Стьюдента и оценкой корреляции на основе линейного регрессионного анализа. Достоверность различий оценивали с уровнем значимости  $< 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных РА

Показатели	Число больных n=40
Возраст	44,2±2,3
Длительность заболевания (годы)	9,6±1,5
Число больных в менопаузе	10
Активность: II ст.	28
III ст.	12
>СОЭ	29
>СРП	11
Серопозитивность	74%
Рентгенологическая стадия:	
I ст.	0
II ст.	20
III ст.	12
IV ст.	8

Таблица 2. Биохимические маркеры костного метаболизма у больных РА

Группы обследуемых больных РА	Общий кальций (ммоль/л)	Неорганический фосфор (ммоль/л)	Общая щелочная фосфатаза (ед/л)	Остеокальцин (нг/мл)	Суточная экскреция кальция (ммоль/24ч.)
n =40	2,01±0,21	1,16±0,36	53,93±18,04	28,69±10,25	4,60±2,73*
норма	2,15±2,60	0,74±1,52	36-92	10,7-32,3	1,25-3,75

\* p<0,05

Как показали результаты изучения костного метаболизма у больных РА, заболевание в первую очередь ассоциируется с повышенной костной резорбцией, о чем свидетельствуют и литературные данные [4]. Что касается процессов формирования кости по показателям остеокальцина, он не претерпевает существенных нарушений.

При ультразвуковой денситометрии (диаграмма) нормальные показатели МПКТ в большеберцовой кости обнаружены у 40% больных; в 35% случаях выявлена остеопения, у 25% больных – остеопороз.

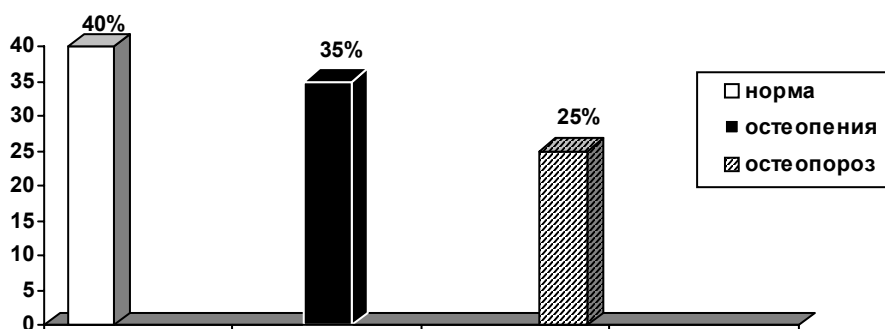


Диаграмма. Показатели минеральной плотности костной ткани по T-критерию

Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual energy x-ray absorptiometry DEXA) подтвердили существующие литературные данные о том, что частота выявления остеопении и остеопороза в отдельных областях скелета - неоднородна [1,11,16].

По нашим данным, у больных РА нормальные показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника вы-

явлены в 38,8% случаев (7 больных), остеопения в 27,7% (5 больных); остеопороз обнаружен у 33,5% больных (7 больных). В проксимальных отделах бедренной кости остеопороз выявлен у 44,4% больных (8 больных), остеопения - в 28% случаев (5 больных). В дистальной части предплечья остеопороз обнаружен у 60% больных (12 больных), остеопения - в 22% (4 больных).



Таблица 3. Показатели МПКТ у больных РА по результатам DEXA

Обследуемые	L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	Neck	Ward	Trochanter	Total
больные n=18	0,996±0,100*	0,790±0,094*	0,608±0,108*	0,741±0,064	0,893±0,105
норма	1,125±1,102	0,890±0,097	0,778±0,112	0,747±0,109	0,969±0,119

примечание: L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> – поясничные позвонки; Neck – шейка бедра; Ward – треугольник Варда; Trochanter – большой вертел; Total – общая плотность бедр. кости; \* p<0,05

Результаты исследования ДРА при РА показали, что МПКТ в поясничном отделе позвоночника коррелирует с длительностью заболевания [12]; однако не выявлено коррелятивной связи между показателями МПКТ и клиническим течением заболевания. Обнаружена обратная коррелятивная связь между МПКТ в поясничных позвонках и возрастом (z=-0,44).

Остеопороз и остеопения в дистальной части предплечья выявляются на ранних стадиях заболевания и коррелируют с активностью РА; СОЭ (z=-0,37; p<0,05), СРП – (z=-0,41), утренняя скованность – (z=-0,43; p<0,05). Выявлена обратная коррелятивная связь между степенью остеопении в проксимальных отделах бедренной кости и активностью процесса (СОЭ – r=-0,43; p<0,05). Частота обнаружения остеопороза и остеопении у больных РА в дистальной части предплечья на ранних стадиях заболевания допускает возможность использования этих показателей в качестве ранних диагностических маркеров. С другой стороны, одновременное обнаружение остеопении и особенно остеопороза, как в дистальной части предплечья, так и в проксимальных отделах бедра, могут определять активность заболевания, и в то же время сами могут являться индикаторами генерализации остеопороза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Власова И.С., Гукасян Д.А., Насонова Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - N3. - С. 14-17.
2. Насонов Е.А., Скрипникова И.А., Насонова В.Л. Проблема остеопороза в ревматологии. - М.: СТИИ. - 1997. - С. 429.
3. Arnett F.C., Edworthy S.M. et al. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. - 1988. - N31. - P. 315-324.
4. Buckley L.M., Leib E.S. et al. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. - 1997. - vol. 24. - N8. - P. 1489-1494.
5. Cortet B., Flipo R.M. et al. How useful are bone turnover markers in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity and corticosteroid therapy // Rev. Rheum. Engl. Ed. - 1997. - vol. 64. - N3. - P. 153-159.
6. Gough A.K.S., Liley J et al. Generalized bone loss in patient with early rheumatoid arthritis // Lancet. - 1994. - N344. - P. 23-27.
7. Deodhar A.A., Woolf A.D. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis a review // Br. J. Rheumatol.

- 1996. - N35. - P. 309-322.

8. Dempster D.W., Arlot M.A. et al. Mean wall thickness and formation period of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporoses // Calcif. Tissue. Int. - 1983. - vol. 35. - N3. - P. 410-417.
9. Hansen M., Floresen A. et al. Bone loss in rheumatoid arthritis. Influence of disease activity, duration of disease, functional capacity and corticosteroid treatment // Scand. J. Rheumatol. - 1996. - vol. 25. - N6. - P. 367-376.
10. Martin J.C., Munro R., et al. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with Rheumatoid arthritis. Comparison with axial measurement // Br. J. Rheumatol. - 1997. - vol. 36. - N1. - P. 43-49.
11. Mac Donald B.R., Gowen M. Cytokine and bone // Brit. J. Rheumatol. - 1992. - vol. 31. - N2. - P. 149-155.
12. Pell N.F.A., et al. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. - 1994. - N37. - P. 983-991.
13. Reid D.M., England A.J. Peripheral bone mass measurements – is there any clinical value in rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. - 1996. - N35. - P. 109-110.
14. Saag K.G., Criswell L.A. et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness // Arthritis. Rheum. - 1996. - vol. 39. - N11. - P. 1818-1825.
15. Towhela T.E., Brouillard D., Vendt T. et al. Osteoporosis in Rheumatoid arthritis' finding in the metacarpal, spine, and hip and a study of the determinations of both localized and generalized osteopenia // J. Rheumatol. - 1995. - N22. - P. 440.
16. Suzuki V., Ichikawa V. et al. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy // Metabolism. - 1983. - vol. 32. - N2. - P. 151-156.
17. Weiss N., Wilke S., Westhovens R. Nijs. et al. Body composition in Rheumatoid arthritis // Brit J. Rheumatol. - 1997. - vol. 36. - N4. - P. 444-448.

## SUMMARY

### OSTEOPOROSIS DURING RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE PECULIARITIES OF ITS TREATMENT

Arabidze S.

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

The goal of the work was to study the markers of bone metabolism and the indicators of mineral density of bone tissue (MDBT) in the patients with rheumatoid arthritis (RA).

40 patients with rheumatoid arthritis have been investigated who had not received the glucocorticosteroids.

For investigation a complex of biochemical markers of bone metabolism have been applied. The obtained results have revealed the increase of excretion of calcium with urine which testifies the increased resorption of bone tissue in comparison to norm.

The results of dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) have proved the frequency of osteopenia and osteoporosis during the RA; At the same time the inhomogeneity of these indices in various fragments of the skeleton was shown.

It has been established that lower indices of MDBT were re-

vealed in patients with RA in proximal parts of hip bone and in distal part of forearm.

Degree of osteopenia and osteoporosis in these fragments are in correlation with the indices of activity of inflammatory process which gives a possibility to recommend them as the indicators of generalization of osteoporosis. Revealing of osteopenia and osteoporosis in a distal part of the forearm at the earlier stages of the disease does not exclude a possibility of applying the indicators of MDBT as the early diagnostic markers.

**Key words:** osteoporosis, rheumatoid arthritis, glucocorticosteroids, mineral density of bone tissue, dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).

## РЕЗЮМЕ

### ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСОБЕННОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Арабидзе С.Ю.

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

Целью представленной работы является изучение маркеров костного метаболизма и показателей минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом.

Обследовано 40 больных с достоверным ревматоидным артритом (РА), которые не получали глюкокортикостероидов.

Для исследования применен комплекс биохимических маркеров костного метаболизма. Полученные результаты выявили повышение экскреции кальция с мочой, что свидетельствует о повышенной резорбции костной ткани по сравнению с нормой.

Результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбционной денситометрии доказали частоту остеопении и остеопороза при РА; при этом обнаружена неоднородность этих показателей в различных фрагментах скелета.

Установлено, что наиболее низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявляются у больных РА в проксимальных отделах бедренной кости и в дистальной части предплечья.

Степень остеопении и остеопороза в этих фрагментах находятся в коррелятивной связи с показателями активности воспалительного процесса, что дает возможность их рекомендовать в качестве индикаторов генерализации остеопороза. Обнаружение остеопении и остеопороза в дистальной части предплечья на ранних стадиях заболевания не исключает возможности использования показателей МПКТ в качестве ранних диагностических маркеров.

В работе делается вывод о необходимости включения в комплекс лечения РА антиостеопоротических средств.

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

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И СОСТОЯНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ И БУПРЕНОРФИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ В ПЕРИОД АБСТИНЕНЦИИ

Сихарулидзе З.Д., Копалиани М.Г., Киласония Л.О.

*Национальная ассоциация остеопороза; Наркологический центр “Уранти”*

Остеопороз медико-социальная проблема здравоохранения во всех странах мира. Актуальность проблемы определяется широким распространением заболевания, “малой” клинической манифестацией и частыми драматическими осложнениями – переломами.

До 90-х годов прошлого столетия остеопороз ассоциировался со здоровьем женщин, однако, исследованиями последних лет доказано, что в развитых странах мира риск заболеваемости остеопорозом с последующими переломами у мужчин старше 50 лет составляет 25% и это число растет в связи со “старением” популяции [6]. Относительно редкая встречаемость остеопороза у мужчин обусловлена конституциональными особенностями скелета, отсутствием в жизни мужчин эпизодов потери костной массы, связанной с беременностью, лактацией или падением уровня эстрогенов. Более того, к 20-летнему возрасту общее количество накопленного кальция составляет 1200 г, а у женщин - 900 г; возрастозависимый уровень потерь в жизни составляет 100 г в год, у женщин - 250 г [6,9]. Следовательно, у лиц мужского пола костная масса, в среднем, на 450 г больше, чем у женщин. Имеется перечень риск-факторов развития остеопороза у мужчин. Среди них необходимо выделить гипогонадизм – как один из главных причин потери костной массы у мужчин. И хотя окончательный механизм действия андрогенов не ясен [1,6], все ученые сходятся в одном, что у каждого мужчины с гипогонадизмом следует провести исследования на наличие остеопении или остеопороза [9,11]. Учитывая катастрофический рост в республике масштабов наркомании среди мужчин молодого и среднего возраста, характерное при этом резкое снижение индекса массы тела (ИМТ) (<20), обнаружение у 67-70% наркоманов признаков половой дисфункции, мы задались целью изучить клинические симптомы и показатели костного метаболизма у больных наркоманией в период абстиненции.

**Материал и методы.** В исследование включены 40 больных героиновой и 27 больных бупренорфиновой наркоманией, которые проходили лечение на базе наркологических клиник “Бемони” и “Уранти” в 2004 гг. Контрольную группу составили 50 здоровых мужчин.

Прежде, чем перейти к клинической характеристике, необходимо отметить, что бупренорфин – наркотически

опиоидный анальгетик (агонист – антагонист), как сильное анальгезирующее средство, в странах Европейского сообщества легально применяется в онкологической и хирургической практике сублингвально, а также в/в и в/м. Последние годы, наряду с метадоном, он с успехом применяется в качестве заместительной терапии при лечении больных опиоидной наркоманией. Однако, наркоманы во многих странах, особенно в нашей республике, применяют в/в 2-8 мг в сутки (изготавливая раствор кустарными методами из таблетированной формы), что вызывает высокую степень наркотической зависимости [2-5,7].

Все больные госпитализировались в стационаре на 10-12 дней, после чего проходили первичную медицинскую реабилитацию в течение месяца и больше. Во всех случаях проводились традиционные клинико-лабораторные и рентгенологические исследования, а также серологические реакции на носительство С гепатита и ВИЧ инфекции. Критериями исключения являлись наличие болезней и синдромов и применение ряда медикаментов, которые оказывают влияние на костный метаболизм.

В периферической крови определяли уровень общего кальция и неорганического фосфора; активность щелочной фосфатазы определялась двухфазовым иммунорадиометрическим методом с использованием моноклональных антител. Для определения уровня остеокальцина применялся иммуноферментный метод. В качестве маркера костной резорбции использовали уровень суточной экскреции кальция. Его определяли натощак в утренней порции мочи спектрофотометрическим методом. Всем больным определяли уровень общего и свободного тестостерона методом Elisa в сыворотке и плазме крови. При интерпретации данных учитывался тот факт, что больные до исследования принимали препараты - героин и бупренорфин, которые снижают концентрацию тестостерона в крови. Исходя из этого, кровь забирала у больных на 10-12 дни госпитализации.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) изучали методом ультразвуковой денситометрии на аппарате Sound scan compact “MYRIAD- Israel”, место измерения - диафиз большеберцовой кости, который, в основном, представлен кортикальной костью.

У 18-и обследуемых лиц МПКТ изучали методом двух-энергетической рентгеновой абсорбционной денситометрии "Hologic"; МПКТ определяли в поясничных позвонках в проксимальных отделах бедренных костей и в костях предплечья. Полученные результаты оценивали Т и Z критериями. Диагноз остеопороза ставили лишь в тех случаях, когда минеральная костная масса снижена более чем -2,5 стандартных отклонений по Т критерию.

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

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования приведены в таблицах и рисунках.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных героиновой и бупренорфиновой наркоманией в период абстиненции

Показатели	I группа n=40 героиновая наркомания	II группа n=27 бупренорфиновая наркомания
средняя продолжительность наркотизации	3 года	1,5 года
ср. суточная доза	0,5-0,9	4
вес	68,61±9,34	74,72±7,82
рост	1,81±0,04	1,76±0,08
индекс массы тела (кг/кв. м)	19,2±4,02	21,8±4,35
суточное потребление Са в мг	<600	<500
оссалгии	38-95%	26-96,3%
артралгии	35-87,5%	21-77,8%
миалгии	36-90%	24-88,9%
абдоминальгия	18-45%	15-55,6%
диарея	29-60%	21-77,8%
тахикардия	22-55%	8-29,6%
гипертензия	24-60%	11-40,7%
периф. гипертонус	21-52,5%	14-51,9%
агрессия, бессонница	38-95%	24-88,9%
снижение либидо	24-60%	16-59,3%
снижение половой функции	31-77,5%	18-66,6%
деформации позвонка – сколиоз	8-20%	7-26%

Как видно из таблицы 1, у большинства больных наблюдаются такие риск-факторы, каковыми являются низкий ИМТ, дефицит кальция в пищевом рационе. Наиболее частым клиническим симптомом является костно-суставной синдром. Следует отметить, что у больных с героиновой наркоманией костно-суставной синдром наблюдается с первых часов и дней абстиненции; в группе, где больные злоупотребляют бупренорфином - с 6-7-го дня; отмечаются также различия в локализации болей: для больных I группы наиболее характерны боли в большеберцовых костях, голеностопном суставе, боли в предплечии и челюстных суставах, вплоть до затруднения приема пищи. Во II группе боли начинаются в более поздний период абстиненции, в основном, локализируются в спине, пле-

чевых и коленных суставах; характерен симптом увеличения болевого синдрома при пальпации позвонка, костей плеч и предплечья. Болевой синдром при героиновой наркомании (несмотря на длительность наркотизации) более поддается лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, чем у больных II группы. Помимо костно-суставного синдрома в клинической картине преобладают признаки дисфункции вегетативной нервной системы и нарушения половой функции, которые отмечаются у большей части обследуемых.

Показатели биохимических маркеров костного метаболизма и уровня тестостерона в периферической крови приведены в таблице 2.

Таблица 2. Биохимические маркеры костного метаболизма и уровня тестостерона в периферической крови

Группы	Общий кальций ммоль /л	Фосфор ммоль /л	Общий щелочной фосфор ед/л	Остеокальцин нг/мл	Тестостерон общий нг/мл	Тестостерон свобод. нг/мл	Экскреция кальция ммоль /л 24 ч
I гр. n=40	2,06±0,14	0,97±0,42	52,11±17,7	32,41±10,91	2,7±0,12	2,8±1,2**	4,01±1,03*
II гр n=27	2,10±0,21	0,74±1,1	54,91±23,16	27,88±11,09	2,2±0,1	5,1±1,2*	3,71±1,96
n=50	2,16±1,28	1,11±0,22	36-92	29,17±8,31	3,3-8,6	8,8-27	1,25±3,32

\* - p<0,05; \*\* - p<0,001

Результаты исследования показали, что как в I, так и во II группах больных выявлено достоверное повышение суточной экскреции кальция, хотя между группами эти показатели существенно не отличаются друг от друга ( $p < 0,05$ ). Во всех случаях биохимические показатели оказались в пределах нормы. Недостоверное повышение остеокальцина в группах героиновой наркомании, вероятно, обусловлено снижением темпа ремоделирования, причины чего еще предстоит доказать. Как было отмечено, при определении уровня тестостерона в сыворотке и плазме необходимо учитывать ряд факторов, в том числе и депрессивное влияние наркотиков на показатели; исходя из этих соображений, кровь на тестостерон больным забирали на 6-7-ые сутки госпитализации. Несмотря на то, что большая часть больных жало-

валась на снижение либидо, сексуальной функции - показатель общего тестостерона не отличался от нормы ( $p > 0,005$ ); что касается свободного тестостерона, его средний уровень оказался достоверно сниженным как в первой ( $p < 0,001$ ), так и во второй группах больных ( $p < 0,005$ ).

По данным ультразвуковой денситометрии нормальные показатели минеральной плотности костной ткани выявлены у 28-и (70%) больных I группы и у 13-и (48%) больных II группы. Остеопенический синдром ( $-1 < T < 1$ ) выявлен в I группе у 3-х больных, во II группе - 2-х больных. Остеопороз ( $T < -2,5$ ) был выявлен в 9-и (22,5%) случаях среди больных героиновой наркоманией и в 5-и (18,5%) случаях бупренорфиновой наркоманией (таблица 3).

Таблица 3. Показатели МПКТ у обследуемых больных

Больные	Средние показатели МПКТ	
	T (SD)	T (SD)
I группа	-2,1+/-1,36	-2,75+/-1,48
II группа	-1,98+/-1,22	-2,58 +/-1,25

На данном этапе исследований не удалось выявить достоверной коррелятивной связи между показателями МПКТ и длительностью заболевания, с характером наркотизации. Среди 18-и больных, которым была проведена двухэнергетическая рентгеновская абсорбционная денситометрия, в 10-и случаях были выражены остео-

поротические изменения при исследовании поясничного отдела позвоночника (рис. 1-4) с одновременным снижением минерализации в костях предплечья; 8 из этих больных жаловались на половую дисфункцию, в 7-и случаях уровень свободного тестостерона в крови был достоверно снижен.

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR(%)	Z-Score	AM(%)
LI	12,32	7,89	0,640	-3,3	64	-2,5	70
L II	13,69	8,60	0,628	-4,2	57	-3,3	64
L III	14,56	9,35	0,642	-4,2	58	-3,2	64
L IV	17,66	12,02	0,681	-4,2	59	-3,2	66
Total	58,24	37,87	0,650	-4,0	60	-3,1	66

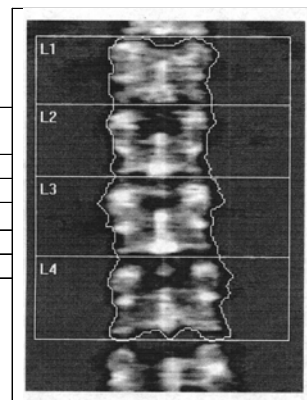


Рис 1. Денситометрия поясничного отдела позвоночника

Radius +Ulna	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC(g)	BMD(g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR(%)	Z-Score	AM (%)
1/3	5,78	4,05	0,701	-2,2	85	-0,9	93
MID	16,34	9,61	0,588	-1,9	85	-1,0	91
UDU	6,38	2,42	0,379	-2,3	74	-1,2	84
Total	28,50	16,08	0,564	-2,1	83	-1,0	91

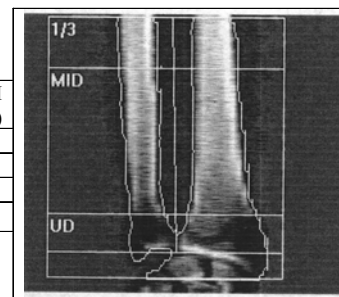


Рис. 2. Денситометрия предплечья

Radius +	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>3</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
L I	13,59	10,96	0,806	-1,8	80	-1,8	80
L II	14,99	11,69	0,780	-2,9	71	-2,9	71
L III	17,84	14,76	0,827	-2,5	75	-2,5	75
L IV	19,20	15,28	0,796	-3,2	69	-3,2	69
Total	65,62	52,69	0,803	-2,6	74	-2,6	74

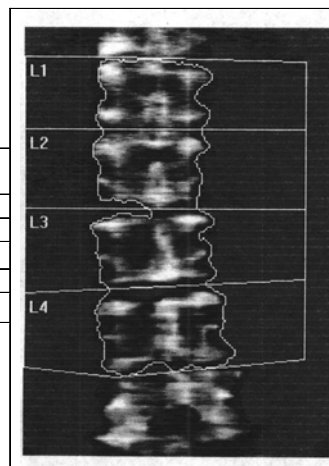


Рис 3. Денситометрия поясничного отдела позвоночника

Radius + Ulna	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
UD	6,57	2,88	0,437	-1,3	86	-1,2	86
MID	14,06	7,84	0,558	-2,5	80	-2,5	80
1/3	5,28	3,83	0,726	-1,7	88	-1,7	88
Total	25,91	14,54	0,561	-2,2	83	-2,2	83

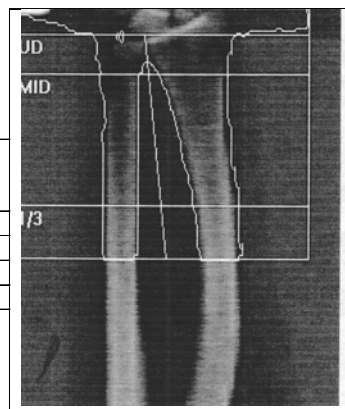


Рис 4. Денситометрия предплечья

Результаты исследования позволяют предположить, что больные наркоманией с учетом ряда причин (риск-факторов) более подвержены развитию остеопороза, чем здоровые лица; среди больных наркоманией с наиболее низкими показателями МПКТ обнаруживается понижение уровня свободного тестостерона. Хотя причины возникновения остеопороза требуют последующих исследований, полученные предварительные данные необходимо учитывать при комплексном лечении и реабилитации больных наркоманией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abu E.O., Horner A., Kusec J.T. et al. The localization of androgen receptors in human bone // Clin. Endro. Metod. – 1997. – N 82(10). – P. 3490-3497.
2. Cicero T.J., Bell R.D. et al. Function of male sex organs in heroin and methadone users // N Enge. J. Med. - 1975. - N292. – P. 882-887.
3. Demaree R.G., Hudiburg R.A et al. Estimates of the Prevalence of Heroin use in 24 Metropolitan Areas 1976-1979; National Institute on Drug Abuse; National Institutes of Health, Public Health Service, Rockville, Maryland; US Department of Health and Human Services.

4. Epidemiological Trends in Drug Abuse Report. - June, 1996. - Community Epidemiology Work Group, National institute on Drug Abuse, National institutes of Health, Public Health Service. DHHS.
5. Jonson R.E., Strain E.C.; Amass L. Buprenorphine: how to use it right // Drug Alcohol Depend. – 2003. - N70. - Suppe 2. – P. 59-77.
6. Katzenelson L. Finkelstein J.S. et al. Increase in bone density and Lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism // J. Cein. Endocrinol. Metod. - 1996. – N 81(12). – P. 4258-4365.
7. Ling W., Wesson D.R., Clinical efficacy of buprenorphine; comperisons to methadone and placebo // Drug Alcohol Depend. – 2003. - N70. - Suppe 2. – P. 49-57.
8. Oppenteim D.S. Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemia hypogonadism // Ann. Intern. Med. - 1989. - N11(97). – P. 526-531.
9. Seeman E. Do men suffer with osteoporosis // Aust. Fam. Physician. – 1997. – N 26(2). - P. 135-143.
10. The national Drug Control Strategy; 1996; Executive Office of the President of the United States. The White House.
11. Zmuda J., Cauley J., Kuller L. et al. Androgen receptor. CAG repeat polymorphism: a novel molecular marker of osteoporotic risk in men // Osteoporosis Int. – 2000. - N11. - Supp. 2.

## RESUME

### COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL SYMPTOMS AND STATUS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH HEROIN AND BUPRENORPHINE ADDICTION IN THE PERIOD OF WITHDRAWAL

Sikharulidze Z., Kopaliani M., Kilasonia L.

National Association of Osteoporosis; Narcology Center "Uranti", Tbilisi, Georgia

The purpose of this study was the evaluation of clinical heroin symptoms and buprenorphine drug addiction in the withdrawal period with the purpose of their comparison, study of parameters of bone metabolism in the both groups.

In the study group were included 40 patients with heroin and 27 with buprenorphine addiction in the period of abstinence.

Our investigations have shown, that in the both groups, among clinical symptoms ossalgias, arthralgias and mialgias attributes to the expressed dysfunction of vegetative system, were most prominent. Decrease of sexual functions was found in half of inspected patients.

Biochemical investigations have shown intensive clearance of calcium with the urine that indicates intensifying resorbition processes in the bone tissue. Symptoms of hypogonadism were accompanied by the decrease of the level of testosterone in the blood. Parameters of mineral consistency of the bone tissue was decreased both in patients with heroin and buprenorphine addiction.

**Key words:** bone metabolism, heroin, buprenorphine, addiction.

## РЕЗЮМЕ

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И СОСТОЯНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ ГЕРОИНОВОЙ И БУПРЕНОРФИНОВОЙ НАРКОМАНИЕЙ В ПЕРИОД АБСТИНЕНЦИИ

Сихарулидзе З.Д., Копалиани М.Г., Киласония Л.О.

Национальная ассоциация остеопороза; Наркологический центр "Уранти"

Целью данного исследования явилась оценка клинических симптомов героиновой и бупренорфиновой наркомании в период абстиненции с последующим их сравнением; изучение показателей костного метаболизма в обеих группах.

В исследование были включены 40 больных героиновой и 27 больных бупренорфиновой наркоманией в период абстиненции.

Исследования показали, что как в одной, так и другой группе больных среди клинических симптомов преобладают оссалгии, артралгии и миалгии, признаки выраженной дисфункции вегетативной системы; более чем у половины обследуемых больных обнаружены жалобы на снижение сексуальных функций.

Биохимические показатели выявили усиление экскреции кальция с мочой, что указывает на усиление резорбтивных процессов в костной ткани. Наличие симптомов гипогонадизма (достоверно  $p < 0,05$ ) сопровождается снижением уровня свободного тестостерона в крови. Показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ) снижены у 30% больных героиновой наркоманией и у 52% больных бупренорфиновой наркоманией. Не выявлено коррелятивной связи между показателями МПКТ, длительностью приема наркотика и его вида.

Рецензент: д.м.н., проф. Г.В. Симония

Научная публикация

## ЦИТОКИНЫ И КУРЕНИЕ ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ НА ФОНЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Кикнадзе Н.Г., Букня Т.Ш., Картвелишвили Е.Ю.

Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра лабораторного дела, кафедра ревматологии

Объединенные в группу спондилоартропатий т.н. "реактивные артриты" (РеА) характеризуются асептическим воспалением суставов, обусловленным экстраар-

тикулярно локализованной инфекцией. Предполагается, что при РеА, анкилозирующем спондилоартрите и ревматоидном артрите основными причинами воспа-

ления являются с одной стороны микробная инфекция, с другой - неэффективный иммунный ответ [9] и генетическая предрасположенность [8]. Среди этих пациентов часто встречаются HLA B-27 позитивные лица. Указанная закономерность отмечается и в грузинской популяции, как среди взрослых [1], так и среди детей [6]. Некоторыми авторами [2] наличие вышеуказанного антигена признается одним из диагностических критериев РеА.

В литературе интенсивно обсуждается роль цитокинов в патогенезе РеА. Некоторые из ТН1 цитокинов, предположительно, играют значительную роль в элиминации микроорганизмов. Их дефицит и/или увеличение продукции ТН2/ТН3 цитокинов уменьшает клиренс патогенов. При этом, имеются данные, указывающие на возможную взаимосвязь между уровнем продукции цитокинов и курением при некоторых патологических состояниях [3,5,7].

Целью исследования явилось изучение содержания интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина - 10 (IL-10), опухолекротизирующего фактора – альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерферона гамма (INF- $\gamma$ ) в сыворотке крови пациентов с реактивными артритами, развившимися на фоне урогенитального хламидиоза и возможной связи продукции цитокинов с курением.

**Материал и методы.** Обследовано 94 пациента. У 20-и из них отмечался урогенитальный хламидиоз без РеА (контрольная группа), у 74-х – РеА на фоне урогенитального хламидиоза, в том числе 19 с острым РеА (ОРеА), с продолжительностью заболевания не более 6 месяцев и 55 с хроническим РеА (ХрРеА), с продолжительностью заболевания более чем 6 месяцев. Диагноз хламидиоза ставился на основании выявления *Chlamydia trachomatis* методом прямой иммунофлюоресценции, а также цитологическим методом. Материалом для исследования служил соскоб из мочевого канала. Иммунофлюоресцентное исследование проводилось флюоресцентным микроскопом МЛ1 с использовани-

ем реактивов ClamiSkan-II, АО “Союзагромед“. Диагноз урогенитального РеА основывался на следующих критериях: 1. Наличие дизурических явлений не более, чем за 4 недели и не менее одной недели до возникновения первых признаков РеА. При этом интервал между дизурией и появлением первых признаков РеА должен был быть не менее одной недели; 2. Подтверждение инфицирования триггерным фактором (*Chlamydia trachomatis*) указанными выше методами; 3. Признаки периферического артрита с преимущественной локализацией в суставах нижних конечностей, асимметричный олигоартрит. Учитывалось также наличие экстраартикулярных проявлений РеА в виде поражения глаз (конъюнктивит, увеит), кожи, ногтей, слизистых покровов (*balanitis circinata*, *keratoderma blenorrhagica*, гиперкератоз и паракератоз ногтей, изъязвления слизистой полости рта).

Результаты исследований, полученные у пациентов с ОРеА и ХрРеА, сравнивались между собой и с данными, полученными в контрольной группе. Данные обрабатывались статистически. Т.к. все показатели, полученные в группах, по тесту Колмогорова-Смирнова соответствовали Гауссовскому распределению, при сравнительном анализе полученных данных был использован t-тест для двух самостоятельных выборок. Достоверность зависимости показателей содержания цитокинов от возраста, а также взаимосвязь между показателями содержания отдельных цитокинов оценивали путем определения коэффициента корреляции; для оценки разницы между группами применяли ANOVA.

**Результаты и их обсуждение.** Соотношение количества женщин и мужчин среди пациентов с РеА равнялось 0,42. Распределение больных по полу, возрасту и форме заболевания отражено в таблице 1. Показатели возраста и длительности заболевания среди пациентов разных полов в контрольной группе, с ОРеА и ХрРеА отличались статистически недостоверно ( $p>0,05$ ). Статистически недостоверной была также разница общих показателей возраста в группах с ОРеА и ХрРеА.

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, полу и форме заболевания

Группы	Общий показатель	Женщины	Мужчины
Контрольная группа			
Количество пациентов	20	8	12
Длительность заболевания (в неделях)	13,50 $\pm$ 3,15	14,00 $\pm$ 2,62	13,17 $\pm$ 3,54
Возраст	32,10 $\pm$ 10,52	30,13 $\pm$ 5,89	33,42 $\pm$ 12,82
ОРеА			
Количество пациентов	19	6	13
Длительность заболевания (в неделях)	4,42 $\pm$ 1,04	4,83 $\pm$ 1,21	4,23 $\pm$ 0,949
Возраст	31,00 $\pm$ 8,85	29,33 $\pm$ 6,53	31,77 $\pm$ 9,88
ХрРеА			
Количество пациентов	55	16	39
Длительность заболевания (в неделях)	21,16 $\pm$ 8,96	21,50 $\pm$ 8,94	21,03 $\pm$ 9,08
Возраст	31,96 $\pm$ 8,49	34,75 $\pm$ 8,50	30,82 $\pm$ 8,33



При сравнительном анализе показателей содержания цитокинов в сыворотке крови в контрольной группе и группах ОРсА и ХрсА статистически достоверно констатируется последовательное уменьшение ИЛ-1,

ИЛ-6, TNF- $\gamma$  и INF- $\gamma$  и увеличение ИЛ-10 с той же последовательностью. Разница между средними показателями содержания цитокинов в трех группах отражена на рисунке.

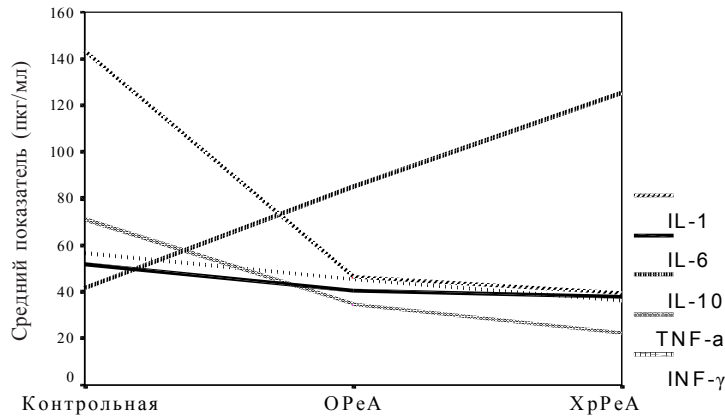


Рис. Значения средних показателей содержания цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови

В группе ОРсА, в целом, отмечалась статистически достоверная ( $p < 0,05$ ) коррелятивная связь между возрастом и содержанием ИЛ-6 ( $r = -0,516$ ), между ИЛ-10 и продолжительностью заболевания ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,79$ ), TNF- $\gamma$  и продолжительностью заболевания ( $r = 0,648$ ,  $p < 0,005$ ). Констатируется также слабая отрицательная коррелятивная связь между показателями содержания TNF- $\gamma$  и ИЛ-6 ( $r = -0,474$ ,  $p < 0,05$ ).

При раздельном анализе показателей, полученных среди мужчин и женщин, у последних обнаружена достоверная положительная коррелятивная связь между продолжительностью заболевания и содержанием ИЛ-10 ( $r = 0,837$ ,  $p < 0,05$ ), между содержанием ИЛ-1 и ИЛ-6 ( $r = 0,871$ ,  $p = 0,05$ ). Среди мужчин коррелятивная связь была обнаружена между показателями возраста и содержания ИЛ-6 ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,01$ ), продолжительности заболевания и содержания ИЛ-10 ( $r = -0,78$ ,  $p < 0,05$ ).

В группе ХрсА, в целом, выявлена достоверная положительная коррелятивная связь лишь между показателями возраста и продолжительности заболевания ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ).

При раздельном анализе среди женщин отмечена отрицательная коррелятивная связь между показателями содержания TNF- $\alpha$  и ИЛ-10 ( $r = -0,612$ ,  $p < 0,05$ ), INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ), положительная корреляция между показателями возраста и содержания INF- $\gamma$  ( $r = 0,665$ ,  $p = 0,005$ ). Среди мужчин положительная коррелятивная связь обнаружена между показателями продолжительности заболевания и возраста ( $r = 0,625$ ,  $p < 0,001$ ) и слабая отрицательная коррелятивная связь – между показателями возраста и содержания INF- $\gamma$  ( $r = -0,392$ ,  $p < 0,02$ ).

При сравнении показателей содержания цитокинов среди курящих и некурящих, в общей группе пациентов с сА статистически достоверная разница выявлена лишь в содержании TNF- $\alpha$  (таблица 2).

Та же самая закономерность выявлена в группах с ОРсА и ХрсА. В первом случае разница в содержании TNF- $\alpha$  между курящими и некурящими составила – 19,22 пкг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов с ОРсА, кроме вышеуказанного, отмечено статистически достоверно более высокое содержание ИЛ-10 среди курящих лиц – разница составила – 9,68 пкг/мл ( $p = 0,001$ ).

Таблица 2. Средние показатели содержания цитокинов среди курящих и некурящих

Кол-во пациентов	ИЛ-1 пкг/мл (M $\pm$ SD)	ИЛ-6 пкг/мл (M $\pm$ SD)	ИЛ-10 пкг/мл (M $\pm$ SD)	TNF- $\gamma$ пкг/мл (M $\pm$ SD)	INF- $\gamma$ пкг/мл (M $\pm$ SD)
Курящие (n=56)	41,0 $\pm$ 7,58	38,77 $\pm$ 7,4	119,15 $\pm$ 38,4	21,28 $\pm$ 38,4	39,83 $\pm$ 11,56
Некурящие (n=18)	42,1 $\pm$ 9,53	37,96 $\pm$ 7,75	102,14 $\pm$ 33,51	38,61 $\pm$ 7,6	34,41 $\pm$ 12,2
p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05

Полученные результаты указывают на возможную роль неадекватной реакции иммунной системы и курения в возникновении РеА. Установлено, что при хламидиозном РеА отмечается интрацеллюлярная персистенция микроорганизма в синовиальных фибробластах и выделение последними цитокинов, что может способствовать возникновению артрита [4]. Определение наличия взаимосвязи между продукцией цитокинов и курением требует дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Картвелишвили Е. Поражение тазобедренных суставов у больных с воспалительными ревматическими заболеваниями (клинико-рентгенологическая симптоматика, ранняя диагностика, прогноз): Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - Тб.: 1990.
2. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis. Berlin, Germany, July 3-6, 1999 // *Journal of Rheumatology*. - 2000. - N27. - P. 2185 - 2192.
3. Bostrom L., Linder L., Bergstrom J. Clinical expression of TNF- $\alpha$  in smoking associated periodontal diseases // *J. Clin. Periodontology*. - 1998. - vol 25. - N 8. - P. 767 - 773.
4. Hanada H., Ikeda-Dantsuji Y., Naito M., Nagayama A. Infection of human fibroblast-like synovial cells with *Chlamydia trachomatis* results in persistent infection and interleukin-6 production // *Microbial Pathogenesis*. - 2003. - N34. - P. 57-63.
5. Hasan A.A. Sigaret smoking and serum IL - 2 levels in pregnancy. APHA. -The 132<sup>nd</sup> Annual meeting (November 6-10, 2004). - Washington. - P. 6-8.
6. Ioseliani M.Z., Zhvania M.A., Shelia I.V. Urogenital reactive arthritis in children // *Georgian Medical News*. - 2002. - N 6(87). - P. 65-68.
7. Matsunaga K., Klein Tw, Friedman H., Yamamoto Y. Involvement of Nicotin Acetylcholine Receptors in Suppression of Antimicrobial Activity and Citokine Response of Alveolar Macrophages to Legionella pneumophila Infection by Nicotine // *J. Immunol.* - 2001. - vol. 167. - N156. - P. 6518 - 6524.
8. Mielants H., Veys E.M., Joos R. et al. HLA antigens in seronegative spondyloarthropathies: reactive arthritis and AS: relation to gut inflammation // *J. Rheumatol.* - vol 17. - N14. - P. 466 - 471.
9. Sieper J. Pathogenesis of reactive arthritis // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2001. - N3. - P.412-416. [Abstract]

## SUMMARY

### CYTOKINES AND SMOKING IN THE CASES OF REACTIVE ARTHRITIS DURING UROGENITAL CHLAMYDIOSIS

Kiknadze N., Bukia T., Kartvelishvili E.

*Departments of Laboratory Medicine and Rheumatology, Tbilisi State Medical University*

The aim of the work was the determination of blood serum cytokines level and identification of possible association of the

latter with smoking in the case of reactive arthritis (ReA) developed on the background of urogenital chlamydiosis. 74 patients with ReA were tested. 19 patients had acute ReA (disease duration not exceeding 6 months from manifestation of chlamydiosis) and 55 - chronic ReA (disease duration exceeding 6 months from manifestation of chlamydiosis). 56 of the tested patients were systematic smokers. Control group was presented by patients with urogenital chlamydiosis, but without ReA. Diagnosis of chlamydiosis was based on the urethral swab examination by means of direct immunofluorescence and cytological methods. Level of cytokines (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) was determined by means of ELISA method. Results obtained in acute and chronic ReA patients groups were compared with each other and data obtained in the control group. In addition, difference in cytokine levels was assessed in smokers and non-smokers groups. Obtained results assessment revealed that IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and INF- $\gamma$  levels statistically significantly decrease in following sequence: control group, acute ReA, chronic ReA. IL-10 level statistically significantly increases in the same sequence. IL-10 level in smokers with acute ReA statistically significantly prevails the same data in non-smokers, and TNF- $\alpha$  level in general group is statistically significantly lower. Obtained results created basis for assumption that non-effective immune system reaction such as cytokine production changes significantly and exogenous affection by smoking should have certain significance in pathogenesis of reactive arthritis developed on the background of urogenital chlamydiosis. Association between these factors needs to be further studied.

**Key words:** cytokines, smoking, reactive arthritis, urogenital chlamydiosis.

## РЕЗЮМЕ

### ЦИТОКИНЫ И КУРЕНИЕ ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ НА ФОНЕ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Кикнадзе Н.Г., Букия Т.Ш., Картвелишвили Е.Ю.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра лабораторного дела, кафедра ревматологии*

Целью исследования явилось изучение уровня содержания цитокинов в сыворотке крови и определение возможной его связи с курением при реактивном артрите (РеА) развившемся на фоне уrogenитального хламидиоза. Обследованы 74 пациента с РеА. В 19-и случаях отмечался острый РеА (продолжительность заболевания не более 6-и месяцев после первых проявлений хламидиоза), в 55-и – хронический РеА (продолжительность заболевания более 6-и месяцев после первых проявлений хламидиоза). 56 пациентов были постоянными курильщиками. Контрольная группа была представлена 20-ью пациентами с уrogenитальным хламидиозом без РеА. Диагноз хламидиоза ставился на основании выявления *Chlamydia trachomatis* методом прямой иммунофлюоресценции, а также цитологическим методом в соскобе, полученном из мочевого канала. Уровень цитокинов определяли методом ELISA. Полученные данные сравнивались между собой и с результатами контрольной группы. Кроме того, оценивалась разница в содержании цитокинов между группами курящих и некурящих пациентов. Результаты исследований выявили статистически достоверное

уменьшение уровня содержания IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$  в следующей последовательности: контрольная группа, острый РеА, хронический РеА. Уровень содержания IL-10 статистически достоверно увеличивался в той же последовательности. Содержание IL-10 среди курящих пациентов с острым РеА оказалось статистически достоверно выше соответствующего показателя у некурящих пациентов, а содержание TNF- $\alpha$  в общей группе - статистически достовер-

но ниже. Полученные данные позволяют предположить возможную роль в патогенезе РеА, на фоне урогенитального хламидиоза, неэффективной иммунной реакции в виде изменения уровня продукции цитокинов и экзогенного фактора в виде курения. Определение взаимосвязи между ними требует дальнейшего изучения.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Шакулашвили*

*Научная публикация*

## АНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО

**Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра кожных и венерических заболеваний*

Витилиго представляет серьезную проблему современной медицины. Для лечения заболевания предложено много различных методов: медикаментозная терапия (ингибиторы моноаминоксидазы, гепатопротекторы, ферментные препараты, витамины, сульфат меди, окись цинка и др.), физиолечение (дарсонвализация очагов паравerteбральных областей, рефлекс-, лазеро- и гелиоталассотерапия, электрофорез 2-5% раствора сульфата меди на очаги поражения, микроэлектрофорез деларгина в репрезентативные точки акупунктуры, точечный и линейный массаж), психовегетативная коррекция, наружные средства (меллагенин-плюс, настойка зверобоя, сок ряски и другие фитотерапевтические средства. Однако большинство из них оказались малоэффективными.

Современные подходы к лечению витилиго можно объединить в 4 основные группы: методы лечения, не связанные с хирургическим вмешательством, методы, связанные с аутологической трансплантацией, депигментирующие методы, дополнительная терапия.

В то же время окислительный стресс, как общепатологический феномен и возможности его коррекции является предметом все более пристального внимания клиницистов ввиду его определенного значения в генезе ряда болезней [1,4]. С другой стороны в последние годы особое внимание привлекают данные об оксидативном стрессе в коже, подверженной витилиго [2,3,6]. По данным Yildirim [10] у больных с генерализованной фор-

мой витилиго отмечается дисбаланс оксидативной и антиоксидативной систем организма.

В последние годы весьма пристальное внимание привлекают данные об оксидативном стрессе в коже подверженной витилиго, в частности:

1991 год – в эпидермисе пациентов, подверженных витилиго обнаружено существенное уменьшение уровня каталазы в сравнении с нормальным уровнем в здоровой контрольной группе.

1999 год – впервые подтверждено наличие высокого уровня пероксида водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) в эпидермисе пациентов с витилиго. 1999 год – вакуолизация, обнаруживаемая *in vitro* в меланоцитах, взятых из эпидермиса пациентов с витилиго оказывается обратимой при добавлении каталазы.

2000 год – доказано присутствие меланоцитов в депигментированном эпидермисе пациентов с витилиго даже после стабильно протекающего заболевания сроком в 25 лет, и они могут восстановить функциональную активность как *in vitro* так и *in vivo* при удалении пероксида водорода.

2002 год – последние данные подтверждают необходимость удаления эпидермального H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> также, как и влияние солнечного УФ – излучения для успешного лечения витилиго. В экспериментах было доказано, что ке-

ратиоциты, выделенные из очагов витилиго, образуют большое количество супероксидных анионов, активных форм кислорода и оксида азота [5,9].

Исходя из вышеизложенного, целью исследования явилась оценка терапевтической эффективности препарата витикс в лечении больных различными клиническими формами витилиго. Витикс («Аппол/Собрекос, Франция») производится в виде таблетированной формы и мази. Антиоксиданты, супероксиддисмутаза и каталаза, входящие в состав препарата приводят к нейтрализации активных радикалов, что уменьшает токсическое действие на меланоциты и способствует выработке ими меланина. В экспериментах на клеточных культурах кератиноцитов было доказано, что введение супероксиддисмутазы снижает количество выделяемого оксида азота на 50%, а введение витикса - на 90%. В процессе исследования было установлено, что витикс обладает также защитным действием против воспаления кожи, вызванного повреждающим действием ультрафиолетового облучения.

**Материал и методы.** Работа выполнена открытым, рандомизированным, контролируемым методом исследования. Под наблюдением находились 25 больных витилиго, в том числе 8 мужчин и 17 женщин. Большее число женщин среди пациентов, по всей видимости, связано с высокой обращаемостью женщин, что объясняется их отношением к витилиго, как косметическому дефекту. Возраст больных колебался в пределах от 5 до 63 лет. Большинство пациентов (18) были в возрасте до 20 лет, при этом число больных в возрасте до 10 и от 11 до 20 лет было приблизительно одинаковым. Давность заболевания до 1 года составило у одного больного, от 1 до 3 лет - у 18-и, от 3 до 5 - у 6-и. Наибольшее число больных (18) страдали витилиго от 1 до 3 лет. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлены гельминтозы (35%), кишечный дисбактериоз (9%) и заболевания щитовидной железы (30%). Изучение семейного анамнеза показало, что из 25-и обследованных больных у 6-и (24%) заболевание носило семейный характер - у 4-х болели родители по материнской линии и у 2-х - по отцовской. У 5-и (20%) больных заболевание инициировано механической или термической травмой, что, по-видимому, связано с феноменом Кебнера у больных витилиго [7].

Второе место по частоте занимал нервно-психический стресс - у 11-и больных. У подавляющего большинства больных (20) первые признаки заболевания появились в весенне-летнее время, что, по-видимому, связано с повышенной инсоляцией, которая способствует появлению очагов депигментации. Невус Сеттона наблюдался у 4-х больных, при этом все они были в возрасте до 18 лет. Лейкотрихия наблюдалась у 7-и из 25-и больных. Из них у 3-х были поражены волосы на волосистой части головы, а у 4-х - пушковые волосы в очагах ви-

тилиго. У 9-и больных заболевание началось на лице, у 6-и на верхних конечностях (пальцы кистей), у 5-и - на туловище, у 4-х - на коже предплечий и локтей, у 1-го - на нижних конечностях. Начало заболевания на открытых частях тела связано с повышением воздействия на эти участки кожного покрова. Унилатеральная, линейная форма витилиго отмечалась у 5-и больных на лице и шее и у 1-ой пациентки в возрасте 1 года в области туловища. В зависимости от распространенности очагов поражения больные были разделены на три группы: I группу составили 4 больных, у которых очаги поражения занимали до 5% всего кожного покрова, II группу - 8 больных с поражением до 10% кожного покрова, III группу - 13 больных с поражением до 25% всего кожного покрова. Анализируя скорость распространения высыпаний было отмечено, что у половины пациентов высыпания распространялись в течение первого года заболевания.

В настоящей работе представлены результаты лечения больных витилиго монотерапией, где препарат витикс использован в общем и местном лечении.

В зависимости от способа лечения больные были разделены на 2 группы (основную и контрольную) сопоставимые по полу, возрасту и клиническим формам заболевания. Пациенты основной группы (13 больных) получали витикс внутрь и местно на очаги депигментации. Пациенты контрольной группы (12 человек) - традиционное лечение (витамины, препараты цинка, ферментные препараты, местно гормональные кремы). Площадь поражения колебалась в пределах 5-25%. Очаги витилиго характеризовались различными по форме и размерам депигментированными пятнами. При распространенной форме пятна наблюдались на различных участках кожи, отличались преимущественно симметричным расположением. При перифокальной форме у всех больных процесс локализовался на лице, при сегментарной форме пятна располагались в пределах одного дерматома. Эффективность лечения определяли по следующим критериям: за улучшение принимали восстановление пигментации кожи на площади, составляющей не менее 15-50% от первоначальной площади очагов витилиго, за значительное улучшение - репигментацию от 51% до 95% площади поражения, за клиническое выздоровление - репигментацию 96-100% площади очагов; отсутствие эффекта констатировали при восстановлении пигмента площади, занимающей менее 15% от исходной. Статистическая обработка материала проводилась по программе Пирсона.

**Результаты и их обсуждение.** Пациенты основной группы получали препарат витикс в таблетированной форме в любое время суток, независимо от приема пищи. Местно витикс наносился 2 раза в день на зоны пораженные

витилиго и по контурам мест поражения. После полного впитывания использовался обычный крем для ухода за кожей и косметические средства. Противопоказания и побочные эффекты отсутствовали. Средняя продолжительность лечения составила от 1 до 6 месяцев.

Сочетание с экземой отмечалось у 4-х больных, с атопическим дерматитом - у 3-х больных основной группы, в 3-х и 2-х случаях, соответственно, в контрольной группе. Активность течения витилиго оценивалась по 6 балльной шкале (индекс VIDA – Vitiligo Disease Activity), при которой наличие новых и/или увеличение в размерах уже имеющихся пятен в течение последних 6-и недель перед обращением к врачу оценивается в 4 балла, в течение 3-х месяцев – в 3 балла, в течение года – 1-им баллом. Индекс VIDA равный 1-4 баллам, характеризует активное витилиго, или прогрессирующее заболевание. Отсутствие новых высыпаний в течение последнего года перед обращением к врачу соответствует 0 баллам, а спонтанная репигментация и отсутствие появления новых высыпаний в течение 1 года – 1 баллу. Большинство пациентов страдали распространенной формой витилиго (75%). Преимущественное количество больных (80%) находилось в стадии прогрессирования дерматоза.

Лечение хорошо переносилось как взрослыми, так и детьми. После 6-и месяцев лечения репигментация более 25% площади витилигозных пятен была достигнута у 53% больных основной группы. По сравнению с больными контрольной группы у пациентов основной группы наблюдалось более быстрое развитие репигментации кожи, проведенное лечение, в отличие от традиционной терапии, не вызывало резкого контрастирования пораженной, репигментированной и здоровой кожи. У 10-и больных в процессе терапии развилась умеренно выраженная эритема, у остальных - незначительная эритема. У пациентов основной группы репигментация более 75% площади поражения была достигнута в 80% случаев, что, примерно, в 2 раза превышает этот показатель у пациентов контрольной группы. Следует отметить, что у больных основной группы положительный эффект наблюдался в 5 раз чаще по сравнению с пациентами контрольной группы. Наилучшие результаты достигнуты при лечении больных со стабильной стадией дерматоза, при периоральном и периорбитальном витилиго, т.е. витилиго в областях, подверженных солнечному облучению; среди больных с фокальной формой витилиго положительный эффект достигался во всех наблюдаемых случаях. Лечение данным методом позволило получить однородную репигментацию очагов поражения без резкого контраста между пораженной, вновь пигментированной и здоровой кожей. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать препарат витикс в лечении больных витилиго.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кипиани В.А., Саникидзе Т.В., Кипиани Н. и др. Окислительный стресс, как общепатологический феномен и возможности его коррекции // Georgian Medical News. – 2005. - N12. – P. 138-141.
2. Цискаришвили Н.В. Сульфат меди витикс в лечении детей, больных витилиго // Georgian Med News. – 2005. - N4 (124). – P. 48-51.
3. Bowers R., Lujan I. Premature avian melanocyte death due to low antioxidant levels of protection: fowl model for vitiligo pigment // Cell Res. – 1998. - N2. – P. 81-85.
4. Finkel T. Redox signal transduction // FEBS Let. – 2000. - N176. – P. 52.
5. Hasse S., Gibbons N., Rokos H. Perturbed 6 – tetrahydrobioptarin recycling via decreased dihydropteriding reductase in vitiligo; more evidence for H202 // J. Invest Dermatol. – 2004. – vol. 122. - N2. – P. 307-313.
6. Koca R., Armutcu F., Altinyazar H.C. Oxidant-antioxidant enzymes and lipid peroxidation in generalized vitiligo // Clin. Exp. Dermatol. – 2004. – vol. 29. - N4. – P. 406-409.
7. Njoo M., Das P., Bos I., Westerhof W. Association of the Kobner phenomenon with disease, activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris // Arch Dermatol. – 1999. - N185. – P. 407-413.
8. Njoo M., Westerhof W. Vitiligo pathogenesis and treatment // Am J. Clin. Derm. – 2001. – vol. 2. - N3. – P. 167-181.
9. Passi S., Grandinetti Maggio F. Epidermal oxidative stress in vitiligo // Pigment Cell Res. – 1998. – vol. 11. - N2. – P. 81-85.
10. Yildirim M., Baysal V., Iralor H.S., Can M. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissua level // J. of the EADV. – 2004. - N6. – P. 683-687.

## SUMMARY

### ANTIOXIDANTS IN VITILIGO TREATMENT

**Tsiskarishvili N., Tsiskarishvili Ts.**

*Department of Dermatovenerologic Diseases, Tbilisi State Medical University*

Oxidative stress has a definite role in genesis of several diseases and there is a possibility of its correction. In the latest period oxidative stress in the skin related with vitiligo is the subject of special interest. Experimentally has been proven that keratinocytes obtained from the vitiligo areas generate big amount of superoxide anions – reactive forms of oxygen and nitric oxide. It is known that in patients suffering from generalized form of vitiligo there is a disbalance between oxidative and antioxidative systems. Considering above, the preparation vitix (containing antioxidants, superoxide dismutase and catalase) for treatment of vitiligo is important. 25 patients (5-63 years old) with different clinical forms of vitiligo with duration of 1-5 years were included in the study. The drug was prescribed in tablet form for using 1 times a day irrespective of ingestion and 2-times a day for local application on affected sites. Homogeneous repigmentation of affected areas, without sharp contrast between affected, newly pigmented and normal skin areas were observed. Absence of side effects and good tolerance allow us to recommend Vitix for the treatment of vitiligo.

**Key words:** vitiligo, free radicals, antioxidants, vitix.

## РЕЗЮМЕ

### АНТИОКСИДАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВИТИЛИГО

Цискаришвили Н.В., Цискаришвили Ц.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет,  
кафедра кожных и венерических заболеваний*

Окислительный стресс как общепатологический феномен и возможности его коррекции являются предметом все более пристального внимания клиницистов ввиду его определенного значения в генезе ряда болезней. В последние годы особое внимание привлекают данные об оксидативном стрессе в коже, подверженной витилиго. В экспериментах было доказано, что кератиноциты, выделенные из очагов витилиго, образуют большое количество супероксидных анионов, активных форм кислорода и оксида азота. По данным Yildirim,

у больных генерализованной формой витилиго отмечается дисбаланс оксидативной и антиоксидативной систем организма. Исходя из вышеизложенного, применение в лечении больных витилиго препарата витикс, содержащего в своем составе антиоксиданты, супероксиддисмутазу и каталазу, патогенетически обосновано. Под наблюдением находилось 25 больных с различными клиническими формами витилиго в возрасте от 5 до 63 лет с давностью заболевания от 1 года до 5 лет. Препарат назначался во внутрь в таблетированной форме 1 раз в день в любое время суток, независимо от приема пищи и местно 2 раза в день на очаги депигментации. Длительность заболевания варьировала в пределах от 1 до 6 месяцев. Лечение данным методом позволило получить однородную репигментацию очагов поражения без резкого контраста между пораженной, вновь пигментированной и здоровой кожей. Хорошая переносимость, отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать препарат витикс в лечении больных витилиго.

*Рецензент: д.м.н., проф. А.Г. Кацитадзе*

*Научная публикация*

## SUBSTANCE ABUSE AMONG ADOLESCENTS IN GEORGIA

Phagava<sup>1</sup> H., Bakashvili<sup>1</sup> I., Chanturishvili<sup>1</sup> T., Abashidze<sup>2</sup> G., Pagava<sup>2</sup> K.

*<sup>1</sup>Research Group on Children & Adolescent Health & Development, Institute of Medical Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia; <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University*

Smoking, alcohol and drug abuse are part of the risky behavior among adolescents which causes health problems later on. These issues have been the subject of several international studies [1,3,5,8,9,11,13,19].

Unfortunately the data about substance use among adolescents in Georgia has been less studied until now [14].

The goal of the study was to estimate the substance abuse and thus to assess the basic indicators of health risk behavior of the adolescents in Georgia: frequencies of their tobacco, alcohol and drugs consumption.

**Material and methods.** A self-administered anonymous questionnaire was adapted from the Swiss Survey (SMASH2002) and translated into Georgian and other languages mainly used in schools of Georgia (Azeri, Russian and Armenian). It contained 87 questions and focused on adolescent health and lifestyle. In order to comprise the whole population of Georgia, a two-stage cluster sampling was devised. A sampling frame was made of the list of all classes of grades 9-11 (14-18 years old adolescents). It contained 8759 classes with information on language, region, type of school and grade. A random iterative cluster sample of classes as primary

sampling units was drawn by a statistician of the Lausanne team, with adjusted weighting of some regions and languages other than Georgian. A total of 599 classes were selected [12,15].

All questionnaires were edited and then processed into the Epidata. The final data were analyzed by SPSS 11.0.

**Results and their discussion. Demography.** 56,8% out of 9499 questionnaires were filled out by girls, 39,6% - by boys. 61,4% of respondents live in cities, 32,2% - in villages. The mean of the respondents age was 15,5±1,1.

**Tobacco.** 69,6% claimed to have never smoked (girls 79,8%, boys 57,2%; 73,5% from villages, 70,9% from cities). 2,6% declared to have quit (girls 0,6%, boys 5,7%; 3,3% from villages, 2,2% from cities). 6,7% smoke irregularly (girls 3,7%, boys 11,2%; 4,9% from villages, 8.1% from cities). 3,7% smoke regularly (girls 0,8%, boys 7,5%; 3,6% from villages, 3,5% from cities). Number of cigarettes smoked per day is 14,4±11,8 (girls 13,2±11,6, boys 14,7±11,9; from villages – 13,8±12,2, from cities – 13,5±10,7). The average age of starting to smoke is 13,4±2,3 (girls 13,8±2,2, boys 13,3±2,3; from villages – 13,6±2,3, from cities – 13,4±2,3). Smoking behavior of adolescents by age, sex and location is presented in table 1.

Table 1. Smoking behavior of the adolescents in % by age, sex and location

		14	15	16	17	18
smoke regularly	boys	1,2	4,5	11,1	12,2	22,5
	girls	0,5	0,4	0,8	1,1	2,7
	city	0,9	2,4	5,0	5,2	10,9
	village	0,6	2,8	4,4	6,3	9,1
smoke irregularly	boys	4,0	11,4	12,1	18,9	5,1
	girls	3,0	3,8	4,5	4,3	0,0
	city	4,5	7,6	7,8	13,7	3,6
	village	1,6	5,5	7,5	4,1	0,0
never smoked	boys	73,1	63,8	52,7	47,0	42,5
	girls	77,3	83,6	81,6	82,4	91,9
	city	73,9	73,9	68,9	65,3	81,8
	village	80,8	78,2	71,4	73,0	69,6

**Alcohol.** 56,7% out of the total number of respondents claimed to have never been drunk, 30,0% - answered yes (22,4% - girls, 41,9% - boys; 28,8% in villages, 30,4% in cities). Out of the latter, 17,5% were drunk 1-2 times during their life, 4,9% - 3-9 times and 4,9% - 10 and more times.

(1,0% girls, 4,0% boys; 2,3% in villages, 2,1% in cities).

The questionnaire contained a question “Within last year how often did you have 5 and more drinks at one event?” 52,6% answered – never (58,1% girls, 46,7% boys; 59,6% in villages, 51,6% in cities), 15,2% (12,4% girls, 19,8% boys; 14,5% in villages, 16,6% in cities) answered - ‘less than once a month’ and ‘once a month’, 2,2% answered ‘once a week’ and ‘almost every day’

Frequency of consumption of different alcoholic beverages was studied (fig.1). Among alcopops, alcoholic cocktails, strong alcoholic drinks, beer and vine, both boys and girls prefer vine (61,2% girls, 67,8% boys). On the second place for boys is beer (51,4%), for girls - alcopops (30,9%). Only 30,1% of girls drink beer. 27,5% of boys and only 12,5% of girls drink strong alcoholic beverages. Both in villages and in cities the vine is also most preferred (60,2% and 67,7% correspondingly). The preferences are the same, the only difference is that in rural areas adolescents seem to drink less.

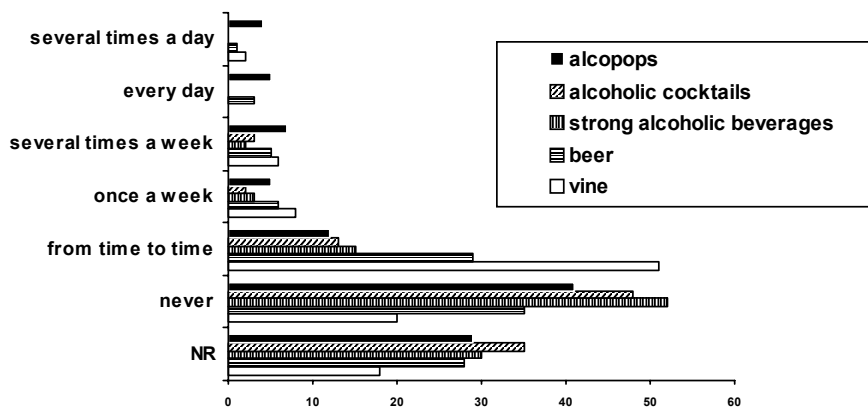


Figure 1. Alcohol consumption among adolescents in Georgia

*Drugs.* 2,3% said that they had intravenous drug injection (girls 0,8%, boys 4,4%; 2,0% from villages, 1,3% from cities). 72,2% of those who have had intravenous drug injections answered positively to the question “Have you ever been really drunk?”. Consumption of

different drugs is presented in details on figure 2. Most frequently was reported cannabis abuse – 6,8% (girls 1,3%, boys 14,7%; 4,4% from villages, 7,4% from cities). Distribution of lifetime cannabis abuse by age is presented on the figure 3.

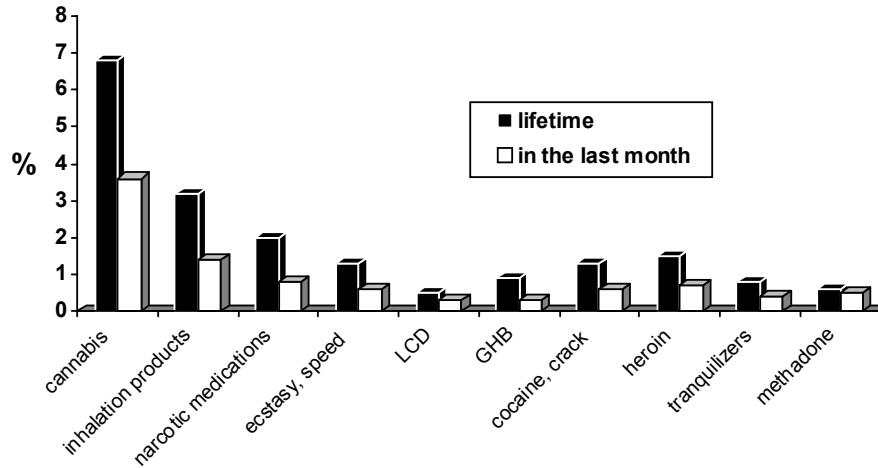


Figure 2. Drugs consumption among adolescent in Georgia

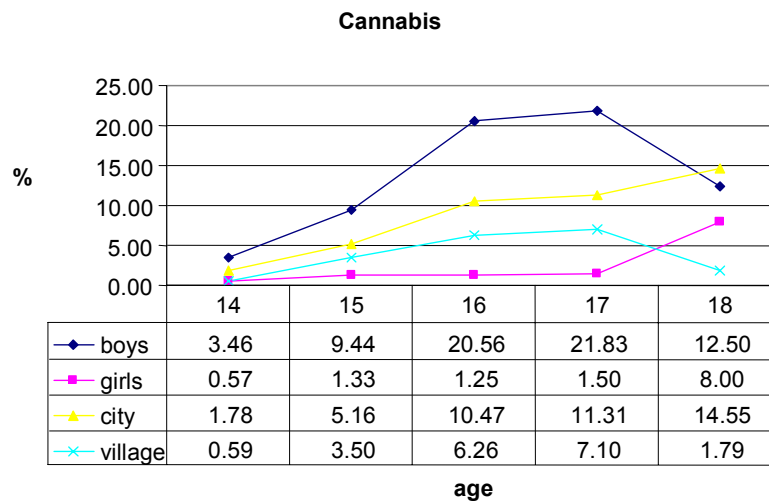


Figure 3. Distribution of the lifetime cannabis abuse in adolescents by age

Some adolescents claimed to encounter different problems after alcohol or drugs consumption – see table 2.

Table 2. Different problems encountered by the adolescents after alcohol or drugs consumption

	Alcohol	Drugs
deterioration of marks at school or missing the lessons	7,1%	2,8%
damaging things or clothes	5,8%	2,0%
loss of valuables	5,3%	2,3%
accidents or injuries	2,8%	2,1%
quarrels and fights	19,0%	6,8%
problems with friends	8,9%	3,4%
problems with parents	7,9%	2,6%
problems with teachers	9,2%	3,2%
unwanted sexual relations	1,9%	2,0%
unsafe sex	2,5%	2,0%
problems with erection	1,3%	1,1%



According to the international findings frequency of smoking among adolescents is different for lifetime smoking experience and regular smoking and varies between 10,6%-47,2% and 25%-75% correspondingly [2,4-7,9,10,13,16,18-20]. According to our results Georgia is at the beginning of the scale. Irregularities in frequencies may point out to the focus areas where more health awareness work should be done. For example, adolescents in cities happen to smoke irregularly almost twice more frequently than their peers in villages (for regular smoking the figures are almost equal). Such higher frequency of social smoking might mean that adolescents in the city are more susceptible to the “a la mode” behavior and healthy lifestyle propaganda should focus more on them. Average age of initiation of smoking varies between 12,1 and 14,5 [2-4,9]. The average age of starting to smoke in Georgia is 13,4 years.

In Georgia 63% of respondents said that they have drunk alcohol. The prevalence in international data varies between 33.3% and 85% [5,6,9,13,17,19]. In some countries adolescents most of all drink either cider, beer or wine which are affordable and easier to acquire [9]. In Georgia beer is also cheap, but still the majority of adolescents prefer vine maybe due to the long-term vine-making and vine-toasting traditions of Georgia.

Study of behavior changes and different problems due to the alcohol and drugs use permits to demonstrate adverse effects of substance abuse. Our results confirm that alcohol intake is frequently associated with aggressive behavior.

International findings on prevalence of drug abuse differ according to the substance and vary between 0,6% for heroin and 52,7% for cannabis/marijuana [5,6,8,9,13,16,19]. In Georgia also the most consumed drug is cannabis. Obtained results correspond to the international trends of prevalence rate for alcohol use being higher than that for drug use. The difference may be due to greater availability and accessibility of alcohol than the illicit drugs and greater social acceptability of alcohol use as compared to illicit drugs.

Almost all studies demonstrate that males show more risky behavior than females [5,6,9,13,16]. Though some studies claim that more females reported smoking, but males were more likely to be heavy smokers [6,16]. Our results show higher male prevalence for health risk behavior too. The higher frequency of whatever substance (tobacco, alcohol, drugs) use among boys can be explained by the fact that the society in Georgia is rather conservative and appears more tolerant towards the risky behavior by males rather by females (especially in rural areas).

The performed survey on adolescents health and health risk behavior is the first one covering whole Georgia. It gave us possibility to assess the substance abuse among adolescents in Georgia. It was revealed that 10,4% of Georgian adolescents (14-18 y.o.) smoke, the average age of starting to smoke is 13,4 years; 61,2% girls and 67,8% boys drink vine; 30,0% of the total number of respondents claim to have been drunk; 2,3% said that they had intravenous drug injection; the drug of preference is cannabis – 6,8%. These data might be useful for planning and implementation of necessary and purposeful measures in order to improve the health of adolescents and raise awareness of professionals involved in health care and prevention settings for adolescents as well as for further monitoring of adolescents health risk behavior in Georgia.

#### Acknowledgements.

The authors express their gratitude to Prof. Pierre-Andre Michaud and Andre Jeannin (Groupe de recherche sur la santé des adolescents, Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Université de Lausanne, Switzerland) for their participation in the preparation of manuscript and valuable input into the overall realization of this survey.

The survey was carried out with the support of the Swiss National Scientific Foundation (SCOPES 7GEPj065646).

#### REFERENCES

1. Alexander C., Piazza M., Mekos D., Valente T. Peers, schools, and adolescent cigarette Smoking // J of Adolescent Health. – 2001. - N29. – P. 22-30.
2. Bosanquet N., Magee J. Adolescents and smoking: evidence from France and Spain // Journal of Adolescence. – 1999. - N22. - P. 601-605.
3. Busen N.H., Modeland V., Kouzekanani K. Adolescent cigarette smoking and health risk behavior // J of Pediatric Nursing. – 2001. – N 16(3). – P. 187-193.
4. Canals J., Bladř J. Smoking among Spanish adolescents // J of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2000. – N 39(3). – P. 273.
5. Centers for Disease Control and Prevention // Surveillance Summaries. - May 21. 2004. - MMWR 2004. - 53(No. SS-2).
6. Foxcroft D.R., Lowe G. Adolescent drinking, smoking and other substance use involvement: links with perceived family life // J of Adolescence. – 1995. - N18. – P. 159-177.
7. Kim Y-H. Korean adolescents' smoking behavior and its correlation with psychological variables // Addictive Behaviors. – 2005. – N 30(2). – P. 343-50.
8. Konings E., Dubois-Arber F., Narring F., Michaud P-A. Identifying adolescent drug users: results of a national survey on adolescent health in Switzerland // J of Adolescent Health. – 1995. - N16. – P. 240-7.
9. Madu S.N., Matla M.P. Illicit drug use, cigarette smoking and alcohol drinking behaviour among a sample of high school adolescents in the Pietersburg area of the Northern Province, South Africa // Journal of Adolescence. – 2003. - N26. – P. 121-136.
10. Maziak W., Rzehak P., Keil U., Weiland S.K. Smoking among adolescents in Muenster, Germany: increase in prevalence (1995–2000) and relation to tobacco advertising // Preventive Medicine. – 2003. - N36. – P. 172–176.
11. Miauton L., Narring F., Michaud P.A. Chronic illness, life style and emotional health in adolescence: results of a cross-

sectional survey on the health of 15-20-year-olds in Switzerland // Eur J Pediatr. – 2003. – N 62(10). – P. 682-9.

12. Michaud P.-A., Pagava K., Phagava H., Abashidze G., Chanturishvili T., Jeannin A. The Georgian Adolescent Health Survey: methodological and strategic issues // Soz. Pgdventimed. 2006. - N51. – P. 54-62.

13. Narring F., Tschumper A., Inderwildi Bonivento L., Jeannin A., Addor V., Вѣтikofer A., Suris J.C., Diserens C., Alsaker F., Michaud P.A. Santѣ et styles de vie des adolescents vѣgis de 16 a 20 ans en Suisse (2002). - SMASH 2002: Swiss multicenter adolescent study on health 2002. - Lausanne: Institut universitaire de mѣdecine sociale et prѣventive; Bern: Institut fѣr Psychologie; Bellinzona: Sezione sanitaria. - 2003.

14. Pagava K. Adolescents health in Georgia // Georgian Medical News. – 2004. – N 9(114). – P. 51-4.

15. Pagava K., Michaud P.-A., Phagava H., Jeannin A. Adolescents health in Georgia: A national portrait // Georgian Medical News. – 2006. – N 1(130). – P. 71-5.

16. Rodham K., Hawton K., Evans E., Weatherall R. Ethnic and gender differences in drinking, smoking and drug taking among adolescents in England: a self-report school-based survey of 15 and 16 year olds // J of Adolescence. – 2005. – N 28(1). – P. 63-73.

17. Rodondi P.-Y., Narring F., Michaud P.-A. Drinking behaviour among teenagers in Switzerland and correlation with lifestyles // Eur J Pediatr. – 2000. – N159. – P. 602-607.

18. Shakib S., Zheng H., Johnson A., Chen X. et al. Family characteristics and smoking among urban and rural adolescents living in China // Preventive Medicine. – 2005. – N 40. – P. 83-91.

19. Suris J.C., Parera N. Barcelona adolescent health survey 1999. Barcelona: Fundaciy Santiago Dexeus Font. - 2000.

20. Withers N.J., Low J.L., Holgate S.T., Clough J.B. Smoking habits in a cohort of U.K. adolescents // Respiratory Medicine. – 2000. - N94. – P. 391-396.

## SUMMARY

### SUBSTANCE ABUSE AMONG ADOLESCENTS IN GEORGIA

**Phagava<sup>1</sup> H., Bakashvili<sup>1</sup> I., Chanturishvili<sup>1</sup> T., Abashidze<sup>2</sup> G., Pagava<sup>2</sup> K.**

<sup>1</sup>Research Group on Children & Adolescent Health & Development, Institute of Medical Biotechnology, Academy of Sciences of Georgia; <sup>2</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Tbilisi State Medical University

To estimate the substance abuse and thus assess the basic indicators of health risk behavior of the adolescents in Georgia: frequencies of their tobacco, alcohol and drugs consumption.

A self-administered anonymous questionnaire was adapted from the Swiss Survey (SMASH2002), translated into Georgian and other languages mainly used in schools (Russian, Armenian and Azeri). It contained 87 questions. Two-stage cluster sampling was devised. Weight was adjusted. A total of 599 classes were selected. Field work took place in 2004. All questionnaires (n=9499; 56,8% filled out by girls, 39,6% - by boys; the mean age was 15,5±1,1 years) before being processed into the Epidata were edited. The final data were analysed by SPSS 11.0.

10,4% of adolescents have reported to smoke. The average age of starting to smoke is 13,4 years. 61,2% girls and 67,8% boys drink vine. 56,7% out of the total number of respondents claimed to have been never drunk, 30,0% - answered positively. 2,3% said that they had intravenous drug injection. The drug of preference is cannabis – 6,8%. 72,2% of those who have had intravenous drug injections answered positively to the question “Have you ever been really drunk?”.

Performed survey is a first one done among adolescents in Georgia. It gave us basic information for planning and implementation of necessary measures in order to improve the health of adolescents and raise awareness of professionals involved in health care and prevention settings for adolescents.

**Key words:** adolescents, Georgia, tobacco, drugs, alcohol.

## РЕЗЮМЕ

### ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКОМ, АЛКОГОЛЕМ И НАРКОТИКАМИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ В ГРУЗИИ

**Пагава<sup>1</sup> Е.К., Бакашвили<sup>1</sup> И.З., Чантуришвили<sup>1</sup> Т.П., Абашидзе<sup>2</sup> Г.В., Пагава<sup>2</sup> К.И.**

<sup>1</sup>Институт медицинской биотехнологии, АН Грузии, лаборатория здоровья и развития детей и подростков; <sup>2</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии и подростковой медицины

Целью исследования явилось определить степень злоупотребления табаком, алкоголем и наркотиками среди подростков в Грузии.

Был проведен опрос 9499 подростков 15-18 лет (56,8% девочек, 39,6% мальчиков; средний возраст 15,5±1,1 лет) – учеников старших (9-11) классов по всей Грузии, за исключением Абхазии и Цхинвальского региона. Классы были отобраны в результате двухэтапного кластерного сэмпинга. Ученики анонимно заполнили специальные вопросники (87 вопросов) на грузинском, русском, армянском и азербайджанском языках. Анализ окончательных результатов был проведен при помощи SPSS v.11.0.

10,4% опрошенных подростков курят. Средний возраст начала курения 13,4 лет. 61,2% девочек и 67,8% мальчиков пьют вино. 56,7% опрошенных утверждают, что никогда не напивались, 30,0% на данный вопрос дают положительный ответ. 2,3% отмечают, что получали наркотик внутривенно. Среди наркотиков наиболее часто используют коноплю/марихуану – 6,8%. 72,2% отметивших применение наркотика интравенно ответили также положительно и на вопрос: “Были ли Вы когда-либо пьяны?”

Данный опрос предоставил базисную информацию для планирования и внедрения необходимых мер с целью улучшения здоровья подростков и повышения осведомленности специалистов, работающих в области подростковой медицины.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.Г. Кверенчиладзе*

## RARE RECURRENCE OF SEIZURES IN CHILDREN WITH EPISODES OF FEBRILE SEIZURES ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS 6 INFECTION

Gamkrelidze N., Butsashvili M., Barabadze K., Kamkamidze G.

Research Institute of Pediatrics; REA Research and Rehabilitation Center, Tbilisi, Georgia.

Human herpesvirus 6 (HHV-6) was discovered by Salahuddin et al in 1986 [1]. It belongs to the beta-herpesviruses and represents DNA virus. By molecular structure it is very close to the human cytomegalovirus (CMV) and human herpesvirus 7 (HHV-7) [2].

Herpesvirus-6 infection is most prevalent among children 6 to 24 months of age [3]. The primary HHV-6 infection is expressed mainly as a roseola infantum (exanthem subitum or sixth disease) [4]. In adults this infection mostly develops on the background of depressed immune response – in immunocompromised patients, e.g. in those with solid organ transplantation [5] or those infected with human immunodeficiency virus (HIV) [6].

HHV-6 has an ability to interact with CMV and HIV and induce immunosuppression and apoptosis [7]. In recent years HHV-6 is intensively considered as a causative agent of multiple sclerosis.

Besides the above mentioned HHV-6 infection is manifest consistently as an acute febrile illness, of which the most common complication is the febrile seizures. Studies have shown that HHV-6 is a primary cause of febrile seizures in children, the most common childhood neurologic problem. Febrile seizures occur in 2 to 4 % of children with fever who are 6 months to 5 years of age. Also it was shown that febrile seizures induced by HHV-6 are more benign in terms of clinical severity and recurrence of the seizure episodes [8].

Our study was focused on the investigation of consequent seizures after the first episodes of febrile seizures associated vs. not associated with primary herpesvirus 6 infection.

**Materials and methods.** In total 50 children from 6 to 5 years of age have been investigated. The study group included 25 children who had the first seizure episodes on the background of fever and who were diagnosed to have HHV-6 infection. The control group included 25 children with febrile seizures induced by other causes. There were no statistically significant differences in mean age and gen-

der ratio between the study and the control groups.

All children were evaluated at the time of their first febrile seizures and subsequently followed for at least 12 months.

Children whose temperature was  $> 38^{\circ}\text{C}$  were considered febrile. These febrile seizures met the criteria proposed by the Guidelines for Epidemiologic Studies on epilepsy. Children were considered to have HHV-6 infection if they were positive by molecular diagnostics test and had the seroconversion.

Simple febrile seizures were those meeting the following criteria:  $< 15$  min long, not more than one seizure in 24 h; and no focal features noted.

Complex febrile seizures were those that met one or more of the following criteria: more than 15 min long, more than one seizure in 24 hours, or had focal features [8].

Vein blood samples were obtained at the time of acute illness. In some cases the samples were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$ , in other cases fresh blood samples were used. The diagnosis of HHV-6 infection was performed by combination of serological and molecular diagnostics. The serological investigations included detection of anti-HHV-6 specific IgG and IgM antibodies by ELISA. Molecular diagnostics included detection of HHV-6 DNA by polymerase chain reaction (PCR) using both “home-made” PCR and commercial test-kit (Chemicon Light Diagnostics Oligo-Detect Assay, USA) approaches.

Statistical analysis was done by the chi-square test with Yates correction.

**Results and their discussion.** Also the frequency of complex seizures in the group of children with HHV-6 infection was somewhat lower than in the group with HHV-6 negative children, no statistically significant difference was observed between the groups in term of the severity of the first seizure episodes (table. 1)

Table.1. Clinical severity of febrile seizures in children with and without HHV-6 infection

Groups	Simple seizures	Complex seizures
Study group (HHV-6 positive children) n=25	18 (72%)	7 (28%)
Control group (HHV-6 negative children) n=25	15 (60%)	10 (40%)

$p>0,05$

By comparing some clinical characteristics, children who were infected with HHV-6 had slightly higher temperature, lower number of peripheral blood white cells, especially neutrophils, milder respiratory symptoms and more rashes.

During the first 12 months after the first febrile seizure, the recurrence of the febrile seizures occurred only in 2 out of 25 children from the study group (8%), while in the control group the febrile seizures had the recurrences in 9 cases (36%). This difference was statistically significant even for such small number of investigated patients (table. 2).

Table.2. Recurrence of febrile seizures during 12 months after the first seizure episodes in children with and without HHV-6 infection

Groups	Seizure recurrences	No seizure recurrences
Study group (HHV-6 positive children) n=25	2 (8%)	23 (92%)
Control group (HHV-6 negative children) n=25	9 (36%)	16 (64%)

Chi-square=4,20,  $p=0,04 < 0,05$

Our study showed that in children who had experience of first febrile seizures associated with human herpesvirus-6 infection has lower probability towards recurrence of the seizures. Our data supports results of previous investigations by other authors [8] and contradicts the hypothesis that recurrent seizures would be more frequent in children whose first febrile seizure was from HHV-6 infection. This hypothesis was based on the findings that focal, prolonged and multiple first seizures are associated with a slightly increased risk of recurrence, that seizures frequently accompany primary HHV-6 infection and that HHV-6 persists in the cerebrospinal fluid of children after primary infection.

Although HHV-6 commonly persists in normal individuals in PBMC, saliva and CSF, the central nervous system has been suggested to be a preferred site of HHV-6 latency, especially among young children. The presence of the HHV-6 genome in the CNS at the time of the initial HHV-6 infection has been reported to increase the risk of recurrence of febrile seizures. Other clinical manifestations of the potential neurotropism of HHV-6 are indicated by the occasional neurological complications that accompany primary infection, such as meningoencephalitis and encephalopathy. A role for HHV-6 also has been suggested in the development of encephalopathy in HIV-infected children.

Despite the above mentioned our study shows that a first febrile seizure associated with the primary HHV-6 infection corresponds to the reduced risk of development of recurrent seizures.

Our results should be important for differential diagnostics of seizures of different etiologies and in making decision on the initiation or choosing of the algorithm of the anticonvulsant treatment.

## REFERENCES

1. Salahuddin S., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders // Science. - 1986. - N234. - P. 509-601.

2. Gompels U., et al. The DNA sequence of human herpesvirus 6: structure, coding content, and genome evolution // Virology. - 1995. - N209. - P. 29-51.
3. Robinson W.S. Human herpesvirus 6 // Curr Clin Top Infect Dis. - 1994. - N14. - P. 159-169.
4. Yamanashi K., et al. Identification of human herpesvirus 6 as a causal agent for exanthem subitum // Lancet. - 1988. - N1. - P. 1065-1067.
5. Singh N., et al. Human herpesvirus-6 in transplantation: an emerging pathogen // Ann Intern Med. - 1996. - N124. - P. 1065-1071.
6. Fairfax M. et al. Human herpesvirus 6 DNA in blood cells of human immunodeficiency virus-infected men: correlation of high levels with high CD4 counts // J Infect Dis. - 1994. - N169. - P. 1342-1345.
7. Dockrell D. et al. Human herpesvirus 6. // Mayo Clinic Proceedings. - 1999. - N 74(2). - P. 163-170.
8. Jee S., et al. Risk of recurrent seizures after a primary human herpesvirus 6-induced febrile seizures // The pediatric Infectious Diseases Journal. - 1998. - N 17(1). - P. 43-48.

## SUMMARY

### RARE RECURRENCE OF SEIZURES IN CHILDREN WITH EPISODES OF FEBRILE SEIZURES ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS 6 INFECTION

Gamkrelidze N., Butsashvili M., Barabadze K., Kamkamidze G.

Research Institute of Pediatrics; REA Research and Rehabilitation Center, Tbilisi, Georgia

Human herpesvirus 6 (HHV-6) is one of the recently discovered herpesviruses. Primary HHV-6 infection is a causative agent of roseola infantum and is frequently associated with nonspecific febrile seizures in children under the age of 3 years. The goal of our study was the investigation of HHV-6 infection in children with febrile seizures and to evaluate consequent seizures after the first episodes of febrile seizures associated vs. not associated with primary herpesvirus 6 infection during 12 months time period. 25 children with (study group) and 25 without (control group) HHV-6 infection have been investigated. Laboratory investigations included detection of anti-HHV-6 specific IgM and IgG antibodies by ELISA and of HHV-6 DNA by polymerase chain reaction ("home-made" PCR as well as Chemicon Light

Diagnostics Oligo-Detect Assay). The clinical severity of the febrile seizures was not statistically different between the study and control groups. The recurrence rate was higher in the study group. Our study shows that a first febrile seizure associated

with the primary HHV-6 infection corresponds to the reduced risk of development of recurrent seizures.

**Key words:** febrile seizures, human herpesvirus-6, recurrence.

## РЕЗЮМЕ

### ПОНИЖЕННЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ С ФЕБРИЛЬНЫМИ ПРИПАДКАМИ, СВЯЗАННЫМИ С ПЕРВИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ - ГЕРПЕС ВИРУСОМ 6

Гамкрелидзе Н., Буцашвили М., Барабадзе К., Камкамидзе Г.

*НИИ педиатрии; Центр реабилитации*

Герпес вирус 6 принадлежит группе недавно открытых герпесвирусов. Первичная инфекция этим вирусом является этиологическим фактором развития заболевания roseola infantum и часто ассоциируется с фебрильными припадками у детей 3-летнего возраста и ниже. Целью нашего исследования явилось изучение герпес вирус 6 инфекции среди детей с фебрильными припадками, а также определение риска развития повторных припадков. Нами были исследованы 50 детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. У 25-и пациентов первый эпизод фебрильных припадков был связан с инфекцией герпесвирусом 6, тогда как у остальных 25-и такая связь

отсутствовала. В крови исследуемых детей определяли специфические антитела IgG и IgM классов, а также ДНК герпесвируса 6. Наши исследования выявили, что у детей с первым эпизодом фебрильных припадков, связанным с первичной инфекцией - герпес вирусом 6, отмечается пониженный риск развития повторных припадков по сравнению с теми, у которых фебрильные припадки были связаны с другими этиологическими факторами.

*Рецензент: д.м.н., Т.И. Чиковани*

*Научная публикация*

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И РАННЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ НЕОНАТАЛЬНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

Сирбиладзе Ц.В., Татишвили Н.А., Кипиани Т.Б., Швангирадзе М.Ш., Кандарели Л.Г.

*Грузинская государственная медицинская академия; Детская центральная больница им. М. Иашвили*

В последние годы особое внимание ученых обращено на тот факт, что нарушение когнитивной функции и отсталость психомоторного развития у детей дошкольного и раннего школьного возраста в большинстве случаев является результатом перенесенного неонатального бактериального менингита. Однако, по сей день указанный вопрос полностью не изучен [2,3,5]. Заболеваемость и низкий уровень умственной спо-

собности этих детей колеблется в пределах 41-60% [1,5,6,11]. Особенно, когда неонатальный бактериальный менингит вызван В- стрептококковым и E. Coli бактериями [4,7,12].

Осложнения бактериального менингита новорожденных - вентикулит, абсцесс головного мозга, гидроцефалия, неонатальные судороги, кома и нейтропения яв-

ляются предикторами тяжелого отдаленного исхода заболевания [8,9,10]

Целью исследования явилась оценка психомоторного развития детей дошкольного и раннего школьного возраста, перенесших неонатальный бактериальный менингит.

**Материал и методы.** Нами наблюдались на протяжении 7-и лет 142 детей перенесших неонатальный бактериальный менингит, за 1998-2005 годы. Весь контингент нами был разделен на 3 группы: I группу составили больные бактериальным менингитом (64 случая); II группу составили больные бактериальным менингитом в сочетании с сепсисом (56 случая); и III (контрольную) группу составили 22 больных только бактериальным сепсисом различной степени тяжести.

Для оценки психомоторного развития нами использованы: Скрининг-тест моторного развития Беили (0-2 лет); Скрининг-тест психомоторного развития Денвери-2 (0-6 лет); Прогрессивные матрицы Равена (5-11

лет); Тесты интеллекта Векслера для дошкольников и младших школьников (6-15 лет).

Данные, полученные у больных I, II и III групп, сравнивались с целью установления прогноза заболевания. Статистическая обработка материала производилась компьютерной программой SPSS (версия 11.5).

**Результаты и их обсуждение.** Развитие моторной функции у 120-и больных в возрасте от 0,5 до 2 лет нами оценено с использованием теста Бейли. Нормальное моторное развитие выявлено у 32-х детей: в I группе - у 24,1% (7 случаев), во II - 26,8% (9 случаев), и в III - 49,1% (16 случаев). Группу высокого риска составили 19 пациентов: в I группе- 15,7% (3 случая), во II группе - 84,3% (16 случаев), и в III - 0%. Группу среднего риска составили 26 подростков, из них: 36,6% (14 случаев) - I группы, 29,8% (8 случаев) - II, 2,5% (4 случая) - III группы. У 43-х больных отмечался низкий уровень риска: в I группе- 26,1% (12 случаев), во II - 25,4% (10 случаев), III- 48,5% (21 случай) (диаграмма 1).

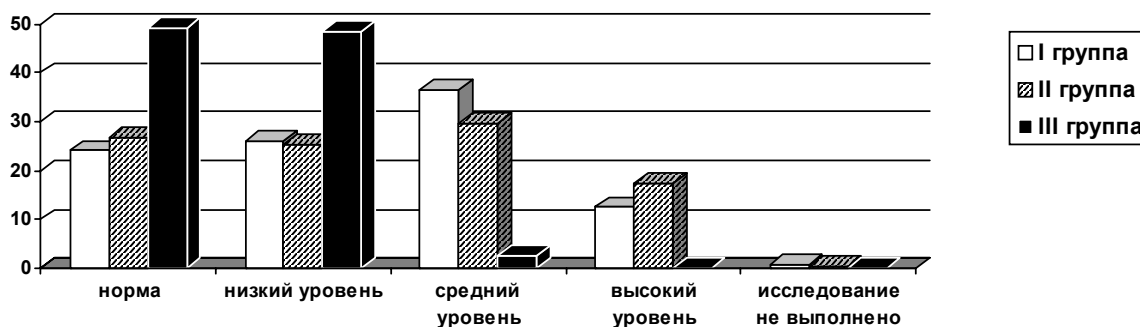


Диаграмма 1. Результаты теста моторного развития Беили (84,5%)

С помощью скрининг теста Денвери-2 мы оценили психомоторное развитие детей в возрасте от 1 до 6 лет. Из 142-х пациентов, тестирование проведено 134-ем. Нормальное психомоторное развитие выявлено у 42-х детей, из них в I группе - у 16,4% (7 случаев), 20,8%

(9 случаев) - II группе и 62,8% (26 случаев) - III. Отставание от нормального психомоторного развития отмечалось у 92-х детей: 51,1% (47 случаев) - у I группы, 31,1% (29 случаев) во II и 17,8% (16 случаев) в III группе (диаграмма 2).

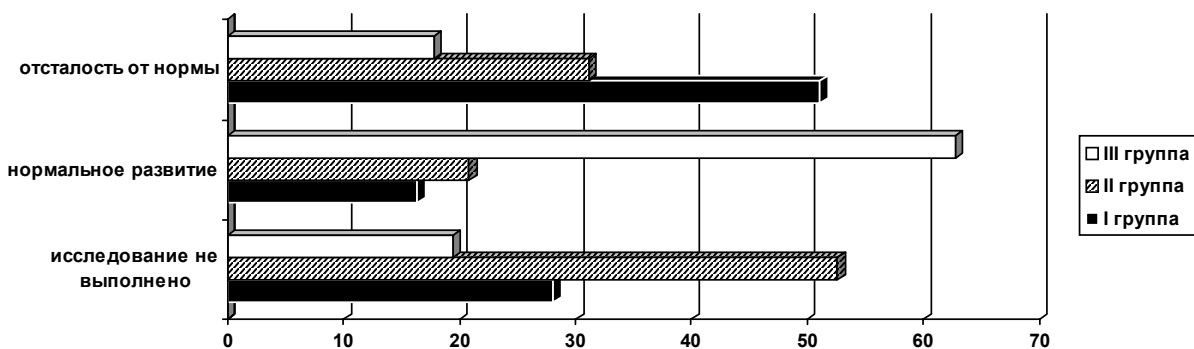


Диаграмма 2 Скрининг-тест психомоторного развития Денвери - 2 (94,3%)

Прогрессивные матрицы Равена, т.н. батарея тестов, нами применена у 109-и пациентов в возрасте от 5 до 8 лет с целью диагностики уровня интеллекта. Анализ распределения индивидуальных данных позволил выделить 5 степеней успешности решения матричных задач: I степень отмечена у 5-и пациентов, из них в I группе - 0%, во II группе - 12% (1 случай), и в III- 58,6% (4 случая). II степень - у 22-х пациентов: 12,4% (4 случая) в I, 19,8% (9 случаев) – во II и 19,8% (9 случаев) - в III группе. III средняя степень

выявлена у 20-и пациентов: в I группе – 20,5% (9 случаев), во II – 17,5% (7 случаев) и в III - 2,5% (4 случая), выше среднего – 19 пациентов: I – 19,4% (8 случаев); II – 15,6% (6 случаев) и в III группе – 12,1% (5 случаев), ниже среднего – 12 пациентов: I- 17,2% (7 случаев), во II- 14,7% (5 случаев) и в III – 0%. IV степень - 21 пациент: I – 22,3% (15 случаев), во II- 13,2% (6 случаев); и в III - 0%. V степень, очень слабый - 9 пациентов: I группе он составил – 6,7% (7 случаев); во II группе - 2% (2 случая); и в III группе - 0% (диаграмма 3).

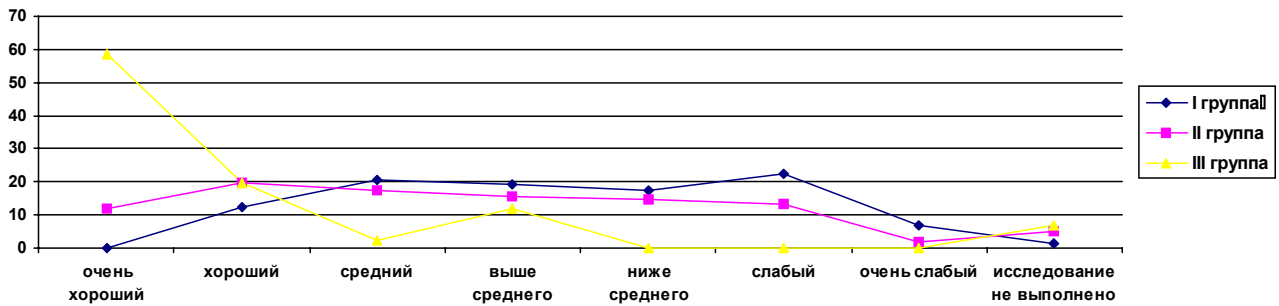


Диаграмма 3. Прогрессивные матрицы Равена

Тесты интеллекта Векслера нами применены для определения интеллектуального развития дошкольников и младших школьников. С раздельным вычислением IQ, для вербальных субтестов и для субтестов действия. С использованием указанного теста нами изучены 78 пациентов. Установлен уровень интеллектуального развития: высший уровень (IQ = 120-129) отмечался у 8 пациентов в I

группе он составил -5% (1 случай), во II группе – 9% (2 случая), и в III – 21,6% (5 случаев). Средний уровень (IQ=110-119) выявлен у 34-х пациентов в I группе – 15,4% (2 случая); во II – 17,2% (3 случая); и в III - 43,4% (29 случаев). Низкий уровень (IQ=90-109, IQ=85-89, IQ=70-84) отмечен у 35 пациентов: в I группе – у 56,1% (19 случаев), во II – 43,9% (16 случаев) и в III - 0% (диаграмма 4).

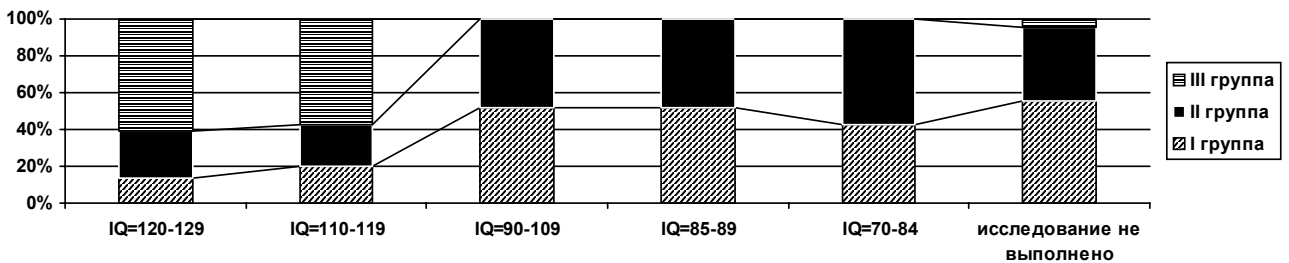


Диаграмма 4. Показатели теста Векслера для дошкольников и младших школьников (54,9%)

По нашим данным, детский церебральный паралич отмечался у 18% (25 случаев) больных: в I группе он составил 6%, во II группе 12%, и III группе - 0%. Эпилепсия - 53,3% (75 случаев): в I группе - у 24,6%, во II – 28,7%, III – 0%. Отставание психомоторного развития отмечалось у

57% (80 случаев): в I группе он составил 32,2%, во II - 22,5%, и в III- 2,3%. Понижение слуха выявлено у 20,7% (29 случаев) больных. в I группе – у 12,8%, во II- 21,2%, и III- 6,7%. Нормальное психомоторное развитие отмечалось в I группе у 14,4%, во II-1,6%, III-85%.

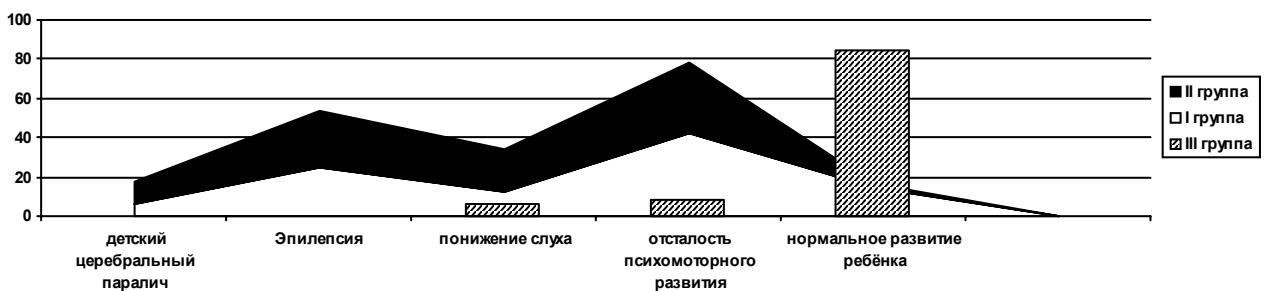


Диаграмма 5. Отдаленный исход бактериального менингита и сепсиса новорожденных

Отдаленный исход бактериального менингита новорожденных в большинстве случаев зависит от своевременной диагностики, адекватной терапии и безусловно, от развития осложнений. Анализ полученных данных, позволяет заключить, что отдаленные результаты бактериального менингита в отдельности и в сочетании с сепсисом более тяжелые, чем у новорожденных только с бактериальным сепсисом ( $p < 0,05$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Переслени Л.И. Анализ успешности решения матричных задач у детей школьного возраста. - М.: Педагогика. - 1999. - С. 34-48.
2. Arditì M., Mason E.O.Jr., Bradley J.S. et al. Three-year multi-center surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use // *Pediatrics*. - 1998. - N 102(5). - P. 1087-1097.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health: The pediatrician and childhood bereavement // *Pediatrics*. - 2000. - N105. - P. 445-447.
4. Baltimore R.S., Huie S.M., Meek J.I., Stephani U. et al. Early-onset neonatal meningitis in the era of group B streptococcal prevention // *Pediatrics*. - 2001. - N108. - P. 1094-8.
5. Claire A. Levesque - Cognitive Change and Dementia. - 2001. - P. 312-318.
6. Grimwood K., Anderson V.A., Bond L. Adverse outcomes of bacterial meningitis in school-age survivors // *Pediatrics*. - 1995. - N95. - P. 646-656.
7. Freedman S.B., Marrocco A., Pirie J., Dick P.T. Predictors of bacterial meningitis in the era after B. Streptococcus // *Arch Pediatr Adolesc Med*. - 2001. - N155. - P. 1301-1306.
8. Klinger G., Chin C.N., Beyene J. et al. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis // *Pediatrics*. - 2000. - N 106(3). - P. 477-82
9. Kaplan S.L. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis // *Infect Dis Clin North Am*. - 1999. - N13. - P. 579-594.
10. Kooomen I., Grobbee D.E., Roord J.J., Donders R., Jennekens-Schinkel A., van Furth A.M., Hearing loss at school age in survivors of bacterial meningitis: assessment, incidence, and prediction // *Pediatrics*. - 2003. - N112. - P. 1049-1053.
11. Ruthmary K. *Pediatric Neurology* Volume 29 • Number 1 • July 2003 - Mental retardation: definition, classification, and systems of supports. - Washington. - D.C. AAMR. - 250 p.
12. Vallance B.A., Finlay B.B. Exploitation of hostcells by enteropathogenic E.coli // *Proc Natl Acad Sci*. - 2000. - N 97(16). - P. 8899-8806.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT IN PRESCHOOL AND EARLY PRESCHOOL CHILDREN, AS A LONG TERM OUTCOME OF NEONATAL BACTERIAL MENINGITIS

Sirbiladze Ts., Tatishvili N., Kipiani T., Shvangiradze M., Kandareli L.

*Children's Central Hospital, Tbilisi, Georgia; Georgian State Medical Academy, Tbilisi*

Disorder of the cognitive function and psychomotor retardation in the preschool and early preschool children is a result of neonatal bacterial meningitis in most cases.

We have investigated 142 patients after neonatal bacterial meningitis and bacterial sepsis. We followed these children during 7 years (1998-2005). The whole contingency was divided into three groups: I group - bacterial meningitis (64 cases), II group - bacterial meningitis and sepsis (56 cases) and III (control) group - 22 patients with bacterial sepsis of different degrees. With the purpose of estimation of the psychomotor development, we have applied: Bayley screening test of infant developmental test (0-2 y); Denver developmental screening test, and Denver-2 (0-6 y); Raven progressive matrices (5-11 y); Wechsler Intelligence scale for children (6-15 y);

We have determined that the results of neonatal bacterial meningitis are predictors of severe long-term outcome of the disease. Analysis of the obtained data enables us to conclude that outcome of neonatal bacterial meningitis and sepsis in combination with bacterial meningitis is more severe than of bacterial sepsis.

**Key words:** Neonatal bacterial meningitis, Epilepsy, Children's cerebral palsy.

## РЕЗЮМЕ

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И РАННЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ НЕОНАТАЛЬНЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

Сирбиладзе Ц.В., Татишвили Н.А., Кипиани Т.Б., Швангирадзе М.Ш., Кандарели Л.Г.

*Грузинская государственная медицинская академия; Детская центральная больница им. М. Иашвили, Тбилиси*

Нарушение когнитивной функции и отставание психомоторного развития детей дошкольного и раннего школьного возраста в большинстве случаев является результатом перенесенного неонатального бактериального менингита.

Нами исследованы 142 больных, перенесших неонатальный бактериальный менингит. За этих детей мы наблюдались на протяжении 7-и лет (1998-2005 годы). Весь контингент нами был разделен на 3 группы: I группу составили больные бактериальным менингитом (64 случая); II группу составили больные бактериальным менингитом в сочетании с сепсисом (56 случая); и III (контрольную) группу составили 22 больных только бактериальным сепсисом различной степени тяжести. Для оценки психомоторного развития нами использованы: Скрининг-тест моторного развития Беили (0-2 лет); Скрининг-тест психомоторного развития Денвери -II (0-6 лет); Прогрессивные матрицы Равена (5-11 лет) и тесты интеллекта Векслера для дошкольников и младших школьников (6-15 лет).

Нами установлено, что осложнения бактериального менингита новорожденных являются предикторами тяжелого отдаленного исхода заболевания. Анализ полученных нами данных позволяет заключить, что у новорожденных исход при бактериальном менингите и при сепсисе в сочетании с бактериальным менингитом, гораздо тяжелее чем только при бактериальном сепсисе.

*Рецензент: д.м.н., проф. М.Т. Джанелидзе*



## LASER THERAPY IN TREATMENT OF GENERALIZED PARODONTITIS

Mdinaradze N.

University "Sakartvelo", Tbilisi, Georgia

The modern approach to the investigation of parodontitis pathogenesis requires the integration of physical methods into the comprehensive course of treatment of parodontitis. In response to the exposition of clinical signs of the disease, physical methods are applied at every stage of local and general treatment sometimes with obvious domination of the given method.

Laser therapy occupies a significant place among the treatment methods applied in the field of stomatology.

The first attempts to apply laser therapy were less efficient as the following three factors were not taken into account in the course of treatment: 1) Form and stage of the disease of parodontium; 2) Intensity and strength of laser beams; and 3) Changes in the intensity of laser emission depending on the form and stage of the disease of parodontium.

Laser, or optical-quantum generator is a technical appliance emitting a high-coherent, monochromatic and polarized beam. A laser beam is characterized by preventive and curative properties of wide spectrum, and anti-inflammatory and anti-edematous action. It helps normalizing blood circulation, reduces the permeability of blood vessels walls, is characterized by fibrin and thrombolytic action, stimulates metabolism, regenerates tissues and increases oxygen content in them, accelerates the wound healing processes and inhibits the formation of post-operational cicatrices. A laser beam is characterized by neurotropic, analgesic, desensitizing, bacteriostatic and bactericidal action. It reduces pathogenicity of microflora and increases its sensitivity for antibiotic drugs.

**Material and methods.** We conducted an experiment on 48 white male rat weighing 150,0-200,0 gr.

The disease of parodontium was simulated by using a widely spread method [2] and namely, after peeling up the gum around the dental cervix we applied ligature, which causes mechanical irritation and accelerates the occurrence of microbial dental deposit.

Based on the results gained during the experiment dynamics, we have presented the animals according to the following diagram:

I group – Healthy animals (reference group);  
II group – The seventh day from ligature application;

III group – The fourteenth day from the ligature application;  
IV group – the twenty-first day from the ligature application.

The reference and experimental animals for every series of the experiment were selected from the similar group.

The experiment was conducted by using Nembutal narcosis (0,1 ml per 100 gr. of mass).

All the rats were relieved of ligature, or mechanical irritator before they were treated. We included fruit and lemon in the animals' ration aiming at improving salivation, and we reduced dairy products to a minimum level.

First, the rats were narcotized and fixed and after the treatment procedures were started.

Antiseptic treatment of oral cavity is of great significance during the comprehensive treatment course of parodontitis. This was done by hydrogen peroxide and Braunol solution, which is attributed to superficially active substances and is characterized by strongly expressed bacteriostatic and bactericidal action against gram-positive, gram-negative bacteria, anaerobes, aerobes and fungi. The advantage of Braunol solution compared with that of other antiseptic solutions is that this solution is characterized by long-term action and the fact of microorganism adaptation to it has never been detected.

The solution of sage, eucalyptus, camomile and calendula was used for irrigation of oral cavity. One teaspoonful of each of the plants was mixed with 150 gr. of boiled water and heated up to the boiling temperature. Gaze tampon was wetted in this water solution and mandibles, tissues around the teeth, tongue, teeth and palate were carefully washed with it. After the application of the solution the scales of hyperemia, tissue edema and discharge of bloody exudation were reduced. This can be explained by anti-inflammatory, antiseptic, analgesic, hemostatic, deodorizing and regenerative action of the solution owing to its constituent substances improving blood circulation, intensifying vascular tone and stimulating tissue regeneration.

At the second stage, we applied ointment to the gum tissue, which was made by us.

At the third stage, aiming at reducing the duration of treatment and increasing the treatment efficiency, we included

laser therapy in the course of treatment. We exploited a laser therapy apparatus АЛТ “Мустанг”.

For the purpose of statistical manipulation of the gained data we used a micro-calculator “ELEKTRONIKA MK-52” [6].

In order to study the therapeutic action of the laser, the following morphometric data were used to evaluate the efficiency of the undertaken treatment: diameters of arterioles and capillaries  $D_k$  (mkm); density of blood vessels distribution  $V_v^k$ ; diameter of the zone of peri-capillary diffusion  $D_i$  (mkm); and intensity of local blood circulation; we undertook microbiological studies of oral cavity mucous tunic.

In the clinical point of view, a practicing doctor is mainly interested in the final effect of the laser fixed by diagnostic methods and with apparatus.

As the experimental studies have demonstrated, varying of the parameters of laser emission enables to increase the efficiency of the course of treatment of parodontitis. In the course of treatment of such inflammatory disease of parodontium, as gingivitis (II group, the seventh day from application of ligature), the best effect was produced by applying a laser of uninterrupted generation with the capacity of 4-6 watts, frequency – 80 Hz, exposition – 60 sec. per field. We apply laser emission to the gum papilla and the projection area of the root of tooth both from the vestibular and oral directions.

In cases of the parodontitis of light and medium severity (III group, the fourteenth day from the application of ligature) we applied laser emission to the area of gum papilla (one field), area of the root of tooth projection from vestibular and oral directions (two fields) and mandible bone (one field) for 60 seconds for each area. The total duration of exposition was 4 minutes. We exposed four fields during one session, i.e. the session lasted 16 minutes.

**Results and their discussion.** Morphometric studies of the healthy gum of white rats revealed abundant and well-ordered positioning of capillaries. The diameter of arterioles and capillaries was  $2,11 \pm 0,02$  mkm; the density of blood vessels distribution was  $0,25 \pm 0,01$ ; and the diameter of the zone of peri-capillary diffusion was  $8,44$  mkm; intensity of local blood circulation was  $73,0 \pm 4,6$  ml/min per 100 gr. of tissue.

On the fourteenth day from the ligature application the mean diameter of arterioles and capillaries was  $0,3 \pm 0,03$  mkm; density of blood vessels distribution was  $0,18 \pm 0,02$ ; and the diameter of the zone of peri-capillary diffusion was  $7,22$  mkm; and the intensity of the local blood circulation was  $49,9 \pm 2,0$  ml/min per 100 gr. of tissue.

The morphometric studies on the seventh day of treatment demonstrated the increase in the diameters of arterioles and capillaries, in the density of capillary distribution and in the diameter of the zone of peri-capillary diffusion. The gained data almost equaled to the reference data.

Table 1. Morphometric data with the animals of the I group (healthy) and the III group (the fourteenth day from the ligature application) and with the animals of the III group on the seventh day of treatment

Morphometric data	I group	III group	Seventh day of treatment
$D_k$ (mkm)	$2,11 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,05$
$V_v^k$	$0,25 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,01$
$D_i$ (mkm)	$8,44$	$7,22$	$8,1$

The indicator of the local blood circulation intensity has increased.

Table 2. Intensity of local blood circulation with the animals of the I group (healthy) and the III group (the fourteenth day from the ligature application) and with the animals of the III group on the seventh day of treatment

Intensity of local blood circulation per 100 gr. of tissue	I group	III group	Seventh day of treatment
	$73,0 \pm 4,6$	$49,9 \pm 2,0$	$71,0 \pm 2,4$

On the seventh day treatment, edema in the parodontium tissue fully disappeared and the gained results equaled to the reference ones.

As the experimental studies demonstrated, change in the parameters of the laser emission enables to increase efficiency of periodontitis treatment. In case of such diseases of parodontium as gingivitis, periodontitis, parodontitis, appropriate doses of laser therapy are appointed what has a principally great importance.

It is true that our methods of treatment were applied to animals, but based on clinical and theoretical knowledge we can draw parallels between the treatment methods with animals and humans and recommend wide application of the above-described methods in clinics.

#### REFERENCE

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М. Медицина, 1990 –С. 384-390.
2. Воложин А.И., Виноградова С.И. Патогенез эксперимен-

- тального пародонтита у кроликов //Стоматология. – 1991. - №4. – С. 9-14.
3. Балашов А.Н., Хазанова В.В., Микробный статус пародонтального кармана //Стоматология. – 1992. - №1. – С. 22-24.
4. Борисова А.В., Дворкина М.Н., Мاستин Н.Н. В кн.: Применение методов и средств лазерной механики в биологии и медицине. Киев. – 1986. - С.112-113.
5. Зазулевская Л.Я. К механизму лечебного действия гелий-неонового лазера при пародонтозе. Здравоохранения Казахстана: 1984. - №1.- С. 38-41.
6. Иванов И.И., Погорелюк О.Н. Стоматологическая обработка результатов медико-биол. исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина. – 1990.- С. 217-221.
7. Кодола Н.А., Прудникова А.П. Пародонтопатия. “Лікування та Діагностика”. – 1998. - №3. – С. 42-45.
8. Козлов В.И., Буйлин В.А., Лазеротерапия с применением АЛТ “Мустанг”. Москва: ТОО “Фирма “техника”. - 1998. – С. 198-200.
9. Федоров Ю.А. Гигиена полости рта. – Л.: Медицина. – 2000. – С. 98-120.
10. Bieglio C., Bissekop C //Laser Surg. Med. – 1998. – vol. 6. – P. 174.
11. Matheny J.I. Abrams H. Microcirculatory Dynamics in exp. human gingivitis // J. Clin Periodontal. - 1998. - N20(7). – P.471-5.

## SUMMARY

### LASER THERAPY IN TREATMENT OF GENERALIZED PARODONTITIS

**Mdinaradze N.**

*University “Sakartvelo”, Tbilisi, Georgia*

Laser therapy has a significant place among the treatment methods in stomatology.

An experiment was carried out on 48 male white rats with the masses of 150,0-200,0 gr.

Parodontitis was simulated by application of ligature around the dental cervix.

Morphometric indicators such as diameter of arterioles and capillars  $D_k$  (mkm), density of blood vessels distribution  $V_v^k$ , diameter of the zone of peri-capillar diffusion  $D_i$  (mkm) and intensity of the local blood circulation were taken as the criteria for the effectiveness of treatment.

We also conducted microbiological studies of the mucous tunic of the oral cavity.

The results gained on the seventh day of treatment equaled to the reference ones.

As a result of a combined treatment with medications (3% indometacin ointment, heparin ointment, vitamins, ferments, antibiotics) and laser-beam therapy, the diameter of arterioles and capillaries was increased, or it is to say, the diameter indicator equaled to the reference one, the capillary distribution density  $V_v^k$  was increased and the diameter of peri-capillar diffusion was also increased. The indicator of the local blood circulation was increased and reached the norm.

The analysis of the data gained through research indicates the efficiency of inclusion of laser therapy into the thorough treatment of parodontitis.

**Key words:** periodontosis, morphology, laser, blood.

## РЕЗЮМЕ

### ЛАЗЕРНАЯ ТЕРАПИЯ В ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ПАРОДОНТИТА

**Мдинарадзе Н.Л.**

*Университет “Сакартвело”*

Среди методов лечения пародонтита лазеротерапия занимает значительное место в стоматологической практике.

Исследования проведены на 48-и самцах белых крыс с массой тела - 150-200 гр. Моделирование пародонтита производили наложением лигатуры около шейки зуба.

Изучались морфометрические показатели: средний диаметр сосудов -  $D_k$ ; средняя плотность распределения сосудов -  $V_v^k$ , диаметр зон перикапиллярной диффузии -  $D_i$ , интенсивность локального кровообращения, определяли микрофлору ротовой полости.

В результате комплексного лечения медикаментами (3% индометациновая гель, гепариновая гель, витамины, ферменты, антибиотики) и лазерным лучом достигалось расширение диаметра артериолов и капилляров, повышался показатель  $V_v^k$ ,  $D_i$ , отмечалось усиление локального кровообращения.

Анализ полученных в результате лечения данных указывает на эффективность включения лазерной терапии в комплекс лечения пародонтита.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.В. Капанадзе*

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ГРУЗИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ВОЗРАСТЕ 20-40 ЛЕТ, НОРМАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Надашвили Л.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека*

Представление о человеке на сегодняшний день должно определяться не только физической формой, но и с учетом его антропосоциальной сферы [1-3].

Соба и психика человека находятся в непрерывном единстве и взаимообусловлены [5,9]. Изучение морфологических, психодинамических и других процессов, выяснение связи между формой и функцией человека позволит ответить на сложный вопрос, который существует в решении проблемы материального субстрата индивидуальных особенностей личности [11-13].

Целью нашего исследования явилось изучение личностных характеристик для каждого лица в исследовательском контингенте для установления их конституционального типа.

**Материал и методы.** Нами изучались психометрические характеристики женщин и мужчин грузинской национальности молодого возраста (20-40 лет) нормального физического развития. Изучаемый контингент был разделен на разные возрастные группы: 20-24 лет (65 женщин и 35 мужчин); 25-29 лет (35 женщин и 25 мужчин); 30-34 лет (10 женщин и 5 мужчин); 35-39 лет (10 женщин и 10 мужчин).

Для каждой возрастной группы определялись количественные значения по следующим психометрическим категориям: темперамент (меланхолический, флегматический, холерический, сангвинический); характер (интраверсия, экстраверсия); интеллект (логический, вербальный, математический); установка (возбудимость, стабильность, динамичность).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наших исследований представлены в таблицах. В возрастной группе 20-24 лет (65 женщин) с меланхолическим темпераментом оказались 13 женщин, флегматическим - 18; холерическим - 15; сангвиническим - 19; интровертами - 31 женщина; экстравертами - 34; логический интеллект обнаружен у 6-и женщин; вербальный - у 8-и; математический - у 8-и. Возбудимый характер имели 35 женщин; статический - 30; динамический - 35.

В той же возрастной группе (35 мужчин) меланхолический темперамент оказался у 4-х мужчин, у 12-и - флегматический, холерический темперамент имели 6, сангвиниками были 13 мужчин. Интровертами были 22, экстравертами - 13; логический интеллект отмечался у 4-х мужчин, вербальный - у 5-и, математический - у 5-и мужчин. По установке возбудимость отмечалась у 20-и мужчин, статичность - у 18-и и динамичность - у 18 мужчин (таблица 1).

Таблица 1. Количественный анализ психометрических характеристик женщин и мужчин грузинской национальности в возрасте 20-24 лет нормального физического развития

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	меланхолики	флегматики	холерики	сангвиники	интроверты	экстраверты	логический	вербальный	математический	возбудимые	статичные	динамичные
Женщины n=65	13	18	15	19	31	34	6	8	8	35	30	35
мужчины n=35	4	12	6	13	22	13	4	5	5	20	18	18

В возрастной группе женщин 25-29 лет (35 женщин) меланхолический темперамент имели 7 женщин, флегматический - 8, холерический - 8, сангвинический - 12 женщин; интровертами были 17 женщин, экстраверта-

ми - 18; логический интеллект отмечался у 6-и женщин, вербальный также у 6-и, математический - у 9-и женщин. Возбудимость отмечалась у 19-и женщин, статичность - у 15-и, динамичность - у 20-и женщин.

В той же возрастной группе мужчин (25 мужчин) меланхоликами оказались 4 мужчины, флегматиками – 11, холериками – 4 и сангвиниками 9; интровертами оказались 13 мужчин, экстравертами – 12 мужчин; ло-

гический интеллект оказался у 2-х мужчин, вербальный – у 2-х, а математический - у 12-и. Возбудимость выявлена у 14-и, статичность – у 12-и мужчин, динамичность – у 13-и мужчин (таблица 2).

Таблица 2. Количественный анализ психометрических характеристик женщин и мужчин нормального физического развития, грузинской национальности в возрасте 25-29 лет

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	меланхолики	флегматики	холерики	сангвиники	интроверты	Экстраверты	логический	вербальный	математический	возбудимые	статичные	динамичные
женщины n=35	7	8	8	12	17	18	6	6	9	19	15	20
мужчины n=25	4	11	4	9	13	12	2	2	12	14	12	13

В возрастной группе женщин 30-34 лет меланхоликов было 4, флегматиков – 1, холериков - 1, сангвиников - 4 женщины. По характеру интроверсия отмечалась у 5-и женщин, экстраверсия также у 5-и женщин. Логический интеллект выявлен у 2-х женщин, вербальный - у 2-х, математический - у 3-х женщин. По установке возбудимость отмечалась у 5-и женщин, статичность - у 5-и и динамичность - у 5-и женщин.

В той же возрастной группе (5 мужчин) по темпераменту меланхоликов мужчин не обнаружено. Флегматиками оказались 2-ое, холериками - 1, сангвиниками – 2-ое мужчин. По характеру интровертами были 2-ое мужчин, экстравертами – 3-ое. Логический интеллект выявлен у 1-го мужчины, вербального не выявлено ни у одного, математический – у 2-х мужчин. По установке возбудимость отмечалась у 3-х мужчин, статичность также у 3-х и динамичность у 2-х мужчин (таблица 3).

Таблица 3. Количественный анализ психометрических характеристик женщин и мужчин нормального физического развития, грузинской национальности в возрасте 30-34 лет

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	меланхолики	флегматики	Холерики	сангвиники	интроверты	экстраверты	логический	вербальный	математический	возбудимые	статичные	динамичные
женщины n=10	4	1	1	4	5	5	2	2	3	5	5	5
мужчины n=5	0	2	1	2	2	3	1	0	2	3	3	2

В возрастной группе 35-39 лет (10 женщин) по темпераменту меланхоликом оказалась 1 женщина, флегматиком – 5, холериком ни одна, сангвиником – 4 женщины. По характеру интроверсия отмечалась у 6-и женщин, экстраверсия у 4-х женщин. По интеллекту логический и вербальный интеллект у женщин этой группы не выявлен. Математический интеллект имели 2-ое. По установке возбудимость отмечалась у 4-х женщин, статичность у 6-и и динамичность у 4-х женщин.

В той же возрастной группе (10 мужчин) меланхолический темперамент выявлен у одного мужчины, флегматический – 4-х, холерический – у 1-го, сангвинический – у 4-х мужчин. По характеру интроверсия отмечалась у 5-и мужчин и экстраверсия также у 5-и мужчин. Логический интеллект отмечался у 1-го мужчины, вербальный – у 1-го, математический – у 2-х. По установке возбудимость отмечалась у 5-и мужчин, статичность – у 5-и и динамическая установка также у 5-и мужчин (таблица 4).

Таблица 4. Количественный анализ психометрических характеристик женщин и мужчин нормального физического развития, грузинской национальности в возрасте 35-39 лет

Пол	Темперамент				Характер		Интеллект			Установка		
	меланхолики	флегматики	холерики	сангвиники	интроверты	экстраверты	логический	вербальный	математический	возбудимые	статичные	динамичные
женщины n=10	1	5	0	4	6	4	0	0	2	4	6	4
мужчины n=10	1	4	1	4	5	5	1	1	2	5	5	5

Нами установлено, что женщины грузинской национальности молодого возраста (20-40 лет) нормального физического развития, в основном, имеют сангвинический темперамент, по характеру являются экстравертами; обладают средним логическим интеллектом, по установке у них отмечается пластическо-динамическая, константо-стабильная средняя возбудимость и являются, преимущественно, гармонически-динамического конституционального типа. Т.е. грузинские женщины молодого возраста расположены к внешнему миру, характеризуются социальностью, любят находиться в окружении друзей, характеризуются радостным нравом, имеют средний логический интеллект и представляют гармонически динамические конституциональные типы.

Что касается грузинских мужчин молодого возраста, они, в основном, имеют сангвинический темперамент, экстраверты, со средним логическим интеллектом, у них отмечается пластическо-динамическая, константо-стабильная установка, представляют гармоническо-динамические конституциональные типы.

На основании анализа вышеуказанных данных следует заключить, что интересы молодых грузинских мужчин направлены к внешнему миру, они являются социальными, любят находиться в окружении людей, имеют много друзей, являются импульсивными, радостными, оптимистически настроенными, любят веселиться и радоваться; имеют склонность к агрессии и легко теряют равновесие. Являются подвижными, у них отмечается сангвинический темперамент, средний логический интеллект. Они являются пластическо-динамической, константо-стабильной установки, гармонично-динамического конституционального типа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клиорин А.И., Чтецов В.П. Биологические проблемы учения о конституциях человека. – Л.: Наука. - 1979. - С. 151.
2. Крылов В.Ю. Конкретно-методологические и теоретические основы математической психологии. // В кн.: Математическая

- психология; методология, теория, модели. – М.: 1985. – С. 6-9.
3. Кукубаева А.Х. Исследование индивидуальных особенностей темперамента в условиях естественной активности // Тез. докл. к VII съезду психологов СССР. Дефектология. Психофизиология, дифференц. психофизиология. – М.: 1989. – С. 125.
4. Надирашвили Ш.А. Установка и деятельность. - Тб.: 1987.
5. Никитюк Б.А. Фундаментальные аспекты учения конституции // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – т. 98. - N4. – С. 86-95.
6. Талызин Н.Ф. Подходы к изучению, формированию и диагностике интеллекта. // Тез. научн. сообщ. сов. психол. к XXII междунар. психол. конгрессу. – М.: 1980. – С. 136-137.
7. Чалдин Р. Психология влияния. - С-Петербург: 1999.
8. Чхеидзе Т. Сознание и разрешение противоречия между социальными установками. - Тб.: 1985.
9. Conrad K. Konstitution Psychiatrie der Genenart Berlin. – 1967. - Bd. I. - S. 71-140.
10. Tajfel H. Human groups and social categories. – Cambridge: 1981.
11. Reuser K. Success and failure in school mathematics: effect of instructions and school environment // European child and adolescent Psychiatry. – 2000. - vol. 9. - N2. - P 17-26.
12. Weiss M., Candice M. Assessment and management of attention hyperactivity disorder in adults // Canadian Medical Association Journal. – 2003. – N 168(6).

#### SUMMARY

#### QUANTITATIVE ANALYSIS OF PSYCHOMETRIC INDICATORS AMONG 20-40 YEARS OLD GEORGIAN MEN AND WOMEN OF NORMAL PHYSICAL DEVELOPMENT

Nadashvili L.

Tbilisi State Medical University

The aim of the work was to establish quantitative analysis of individual indicators and constitutional types among 20-40 years old Georgian men and women of normal physical development.

The studied contingent was divided into 4 scales of age: 20-24 years old 65 women and 35 men; 25-29 years old 35 women and 25 men; 30-34 years old 10 women and 5 men; and 35-39 years old 10 women and 10 men.

On the basis of the conducted research it was established that younger Georgian women of normal physical development are

mainly sanguines, extroverts, express middle logic intellect, plastic-dynamic mood, constitutional and stable middle excitement, and are mainly harmonic and dynamic constitutional types.

Younger Georgian men are sanguines, extroverts, express middle logic intellect plastic – dynamic and constitutional-stable mood, and are mainly harmonic and dynamic constitutional types.

**Key words:** psychometric, temperament, melancholic, phlegmatic, choleric, sanguine, introversion, extroversion, logic, verbal, static, plastic, exciting, harmonic, dynamic, constitutional types, accelerant.

## РЕЗЮМЕ

### КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЖЕНЩИН И МУЖЧИН ГРУЗИНСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ В ВОЗРАСТЕ 20-40 ЛЕТ, НОРМАЛЬНОГО ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

Надашвили Л.А.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека*

Целью исследования явился количественный анализ индивидуально-личностных характеристик грузинских жен-

щин и мужчин молодого возраста (20-40 лет) нормального физического развития и установление их конституционального типа.

Исследуемый контингент был разделен на 4 возрастные группы: 20-24 лет (65 женщин, 35 мужчин); 25-29 лет (35 женщин и 25 мужчин); 30-34 лет (10 женщин и 5 мужчин); 35-39 лет (10 женщин и 10 мужчин).

В результате исследования установлено, что женщины грузинской национальности молодого возраста нормального физического развития обладают сангвиническим темпераментом, по характеру являются экстравертами. У них выражен средний логический интеллект, установка - пластико-динамическая, константно-стабильная средняя возбудимость и они представляют, в основном, гармонично-динамический конституционный тип.

Мужчины грузинской национальности молодого возраста имеют, преимущественно, сангвинический темперамент, экстраверты, со средним логическим интеллектом. У них отмечается пластико-динамическая, константно-стабильная установка, представляют гармонично-динамический конституционный тип.

*Рецензент: д.м.н., проф. Ш.А. Надирашвили*

*Научная публикация*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ $\gamma$ -РАДИООБЛУЧЕНИИ ЯИЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Касрашвили М.В., Пайлодзе М.В., Датунашвили И.В.

*Институт медицинской биотехнологии Академии Наук Грузии; Тбилисский государственный медицинский университет; Онкологический национальный центр Грузии*

Эффективность радио- и химиотерапии ограничена тяжёлыми осложнениями, связанными с повреждением ряда чувствительных тканей, включая кроветворную, иммунную и репродуктивную системы. Анализ накопленных экспериментальных данных выявил, что в течение первых часов после  $\gamma$ -облучения причиной быстрой гибели клеток радиочувствительных органов является интенсификация апоптоза и некроза, индуцированного окислительным стрессом, возникшим в организме непосредственно после облучения [5,6,9]. Известно, что во время радиационного поражения возрастает интенсивность процессов перекисного окисления (ПОЛ). Существует мнение, что подавление окислительного стресса

в течение первых часов после радиационного облучения может уменьшить повреждение тканей, вызванное противоопухолевой терапией, способствует сохранению тех клеток, которые могут редуцировать повреждение. В связи с этим препараты, модулирующие интенсивность окислительного стресса могут быть активными ингибиторами апоптоза и некроза при радиационном повреждении тканей. С этой точки зрения, наше внимание привлек препарат плаферон ЛБ (ПЛБ) (номер патента в США - WO 02/12444 A2), характеризующийся антиоксидантной активностью [1-4], который применяется в качестве радиопротектора при радиационной терапии в Национальном центре онкологии Грузии.

Целью нашего исследования явилось установление эффективности радиопротекторного действия плаферона ЛБ при  $\gamma$ -радиооблучении яичников в эксперименте.

**Материал и методы.** Эксперименты проводились на половозрелых беспородных белых крысах весом 180-200 гр. Экспериментальные животные были разделены на три группы: I - интактная, II - радиация, III – ПЛБ + радиация, IV - радиация + ПЛБ. Экспериментальным животным проводилась одноразовая дистанционная  $\gamma$ -радиотерапия в дозе 5 Gg, посредством аппарата АГАТ РС. ПЛБ вводили животным в течение 5-и дней до облучения (III группа) и дважды - спустя 1 час и 18 часов после облучения (IV группа) в дозе 10мг/кг. Животных забивали под действием эфирного наркоза спустя 1 час и 24 часа после облучения.

Для гистологических исследований кусочки ткани яичников фиксировали в 12% формалине и заливали в целлоидин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

**Результаты и их обсуждение.** Под действием  $\gamma$ -облучения (спустя 1 час) в яичниках крыс наблюдаются дисциркуляторные дистрофические изменения. Уменьшается число примордиальных фолликулов; в некоторых первичных и вторичных фолликулах наблюдается гибель ооцитов, дистрофия и некроз гранулезного слоя, лишь в некоторых участках сохранены его фрагменты. Клетки *tesa interna*, по сравнению с гранулезным слоем, относительно сохранены и расположены в 3-4 или 6-7 слоев. В строме яичника наблюдается гиперемия, кровоизлияния, микроинфаркты. В поле зрения встречаются 2-3 желтых тела в разной стадии развития (лютеинизации), наблюдаются дистрофические изменения (рис. 1).

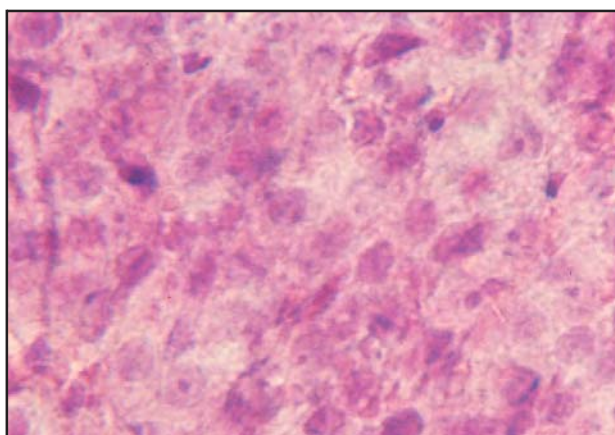


Рис. 1. Гибель ооцитов в первичных и вторичных фолликулах

Спустя 24 часа после облучения на периферии яичника, в корковом слое обнаруживается большое количество кистозно-атрезирующих фолликулов на разных эта-

пах развития (в 2 раза больше, чем в норме). Во всех фолликулах наблюдается дистрофия гранулезного слоя, стерта послойность клеток, в отдельных фолликулах эти клетки аморфно расположены в центре фолликулов. Ооциты находятся в состоянии дистрофии и некроза. Клетки *tesa interna* сохранены и расположены в 3-4 слоя. В данном случае в яичниках крыс выявлены 3-4 желтых тела. В желтом теле отмечены дистрофические изменения, слабая лютеинизация (рис. 2). В строме наблюдается ярко выраженная гиперплазия и текаматоз, местами гнездообразно или диффузно (рис. 3).

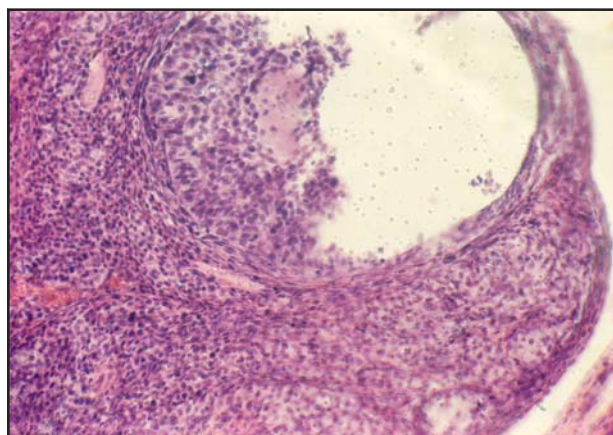


Рис. 2. Слабая лютеинизация и дистрофические изменения в желтом теле

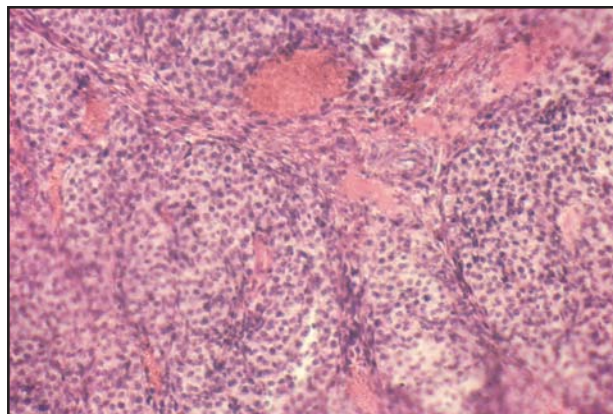


Рис.3. Ярко выраженная гиперплазия и текаматоз стромы.

Таким образом, следует заключить, что на фоне радиационного облучения в яичниках нарушаются механизмы процесса фолликулогенеза, овуляции и лютеинизации, имеет место гиперплазия гормонзависимых структур в виде текаматоза.

Через 1 час после облучения, на фоне одноразовой пострадиационной инъекции ПЛБ в яичниках наблюдаются растущие фолликулы различных размеров и местами кистозная атрезия, преобладают большие антральные фолликулы. Гранулезный слой находится в состоя-



нии дистрофии. Клетки *tesa interna* расположены в 4 или 7-8 слоев. В поле зрения наблюдается один пузырек Граафа, гранулезный слой находится в состоянии дистрофии, наблюдается его неоднородное отслоение; ооцит находится в состоянии дистрофии. Зафиксировано желтое тело с неоднородно выявленной гиперемией и повышенной васкуляризацией, отмечаются отдельные дистрофические изменения.

Спустя 24 часа после облучения на фоне 2-х разового введения ПЛБ выявлена группа первичных и вторичных фолликул с дистрофией и некрозом ооцита. В антральных фолликулах гранулезные клетки сохранены неравномерно, выявлена вторичная дистрофия, кистозные пузырьки Граафа со слабой лютеинизацией, в некоторых участках сохранены гранулезные клетки.

В строме наблюдается гиперемия, дилатация кровеносных сосудов, стаз, очаговые кровоизлияния, характерна *tesa*-клеточная гиперплазия как в виде гнезд, так и диффузном виде. В отличие от патологической группы масштаб гиперплазии *tesa* клеток уменьшен.

На основании полученных результатов следует заключить, что при применении ПЛБ спустя 1 и 18 часов после радиационного облучения наблюдается нарушение механизмов фолликулогенеза, овуляции и лютеинизации, имеет место гиперплазия гормонпродуцирующих структур в виде текаматоза, однако интенсивность этих нарушений уменьшена.

На фоне предварительного 5-дневного воздействия ПЛБ спустя 1 час после облучения наблюдаются первичные и вторичные фолликулы, сохранена послойность гранулярных клеток, расположенных в 2 или 3-4 слоя. Наблюдаются единичные антральные фолликулы, в которых гранулезные клетки расположены в 8-9 слоев. Проявляются единичные кистозно атрезирующие фолликулы. Гранулезные клетки более-менее сохраняют слоистость и характеризуются гиперплазией по сравнению с нормой, в результате чего во всех растущих фолликулах толщина гранулезного слоя уменьшена. Клетки *tesa interna* сохранены почти во всех случаях. Ооциты сохранены, хотя находятся в очагово-дистрофическом состоянии (рис. 4).

Спустя 24 часа после облучения на фоне предварительного 5-дневного воздействия ПЛБ в яичниках крыс наблюдаются малые растущие фолликулы, гранулезные клетки расположены в два ряда, а *tesa interna* – в 3 ряда. Ооцит расположен в центре, содержит ядро и ядрышко. В поле зрения наблюдаются большие (антральные) растущие фолликулы (рис. 5), в которых гранулезные клетки расположены в 8-9 слоев. Внутренний тека слой расположен в 7-8 слоев. В отдельных слоях наблюдаются кистозно атрезирующие растущие фолликулы, в которых гранулезный слой претерпевает дистрофию. Ооцит

находится в состоянии некроза. В желтом теле наблюдаются высокая васкуляризация с умеренной лютеинизацией гранулезных клеток. В строме желтого тела выявлена неоднородная ярко выраженная гиперплазия. Текаматоз не обнаруживается и строма гипоплазийная.

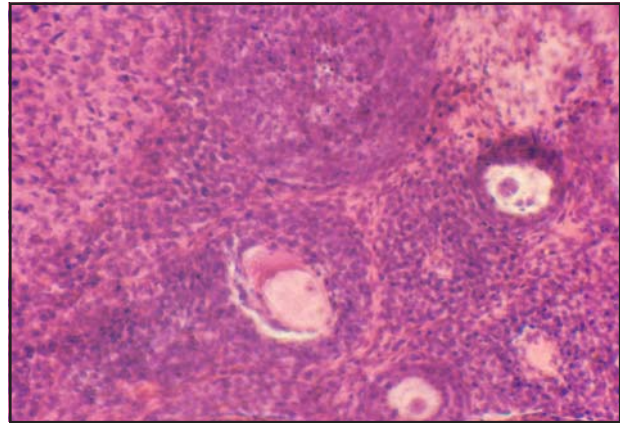


Рис. 4. Очаговая дистрофия в ооцитах

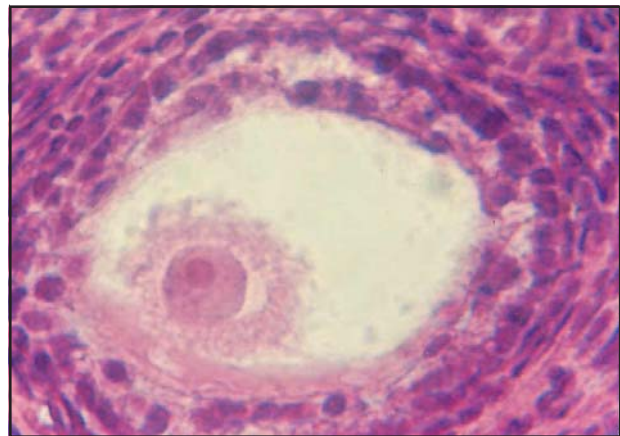


Рис. 5. Большие (антральные) растущие фолликулы

Следовательно, при облучении на фоне предварительного 5-дневного введения плаферона ЛБ в отдельных фолликулах сохранены нормальные здоровые ооциты. Не наблюдается тенденция к опухолевому росту в виде текаматоза. По сравнению с нормой имеет место гипоплазия стромы. Эти результаты свидетельствуют о радиопротекторной эффективности плаферона ЛБ при  $\gamma$ -радиооблучении яичников крыс.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахуташвили З.В., Датунашвили И.В., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И. Коррекция окислительного метаболизма с помощью Плаферона ЛБ при проведении коронарного шунтирования миокарда // *Georgian Medical News*. – 2004. - N11. – С. 68-72.
2. Джавахишвили Н., Цагарели З., Саникидзе Т., и др. Антиоксидантный эффект плаферона ЛБ во время инфаркта миокарда в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая*

медицина. – 2001. – вып. 6. – С. 11-14.

3. Мегреладзе И.И., Шабуршвили Т.Ш., Саникидзе Т.В., Бахуташвили В.И. Влияние иммуномодулятора плаферона ЛБ на функциональное состояние ишемизированного миокарда перинфарктной зоны // J. International Immunorehabilitation. - 2004. - С. 54-57.
4. Саралидзе М.А., Касрашвили М.В., Тхилава Н.Г., Павлиашвили А.Т., Бахуташвили В.И. Плаферон ЛБ как протектор радиационно-индуцированного изменения показателей липидного обмена и степени деформальности эритроцитов в крови крыс // Georgian Medical News. – 2005. – N2. – С. 60-63.
5. Assaad W., Kozhaya L., Araysi S., Panjarian S., Bitar F.F., Baz E., El-Sabban M.E., Dbaibo G.S. Ceramide and glutathione define two independently regulated pathways of cell death initiated by p53 in Molt-4 leukaemia cells // Biochem J. – 2003. – vol. 15. – N 376 (Pt 3). – P. 725-32.
6. Biaglow J.E., Ayene I.S., Koch C.J., Donahue J., Stamato T.D., Mieyal J.J. Radiation response of cells during altered protein thiol redox // Radiat Res. – 2003. – N 159(4). – P. 484-94.
7. Chandra Jagetia G., Rajanikant G.K., Rao S.K., Shrinath Baliga M. Alteration in the glutathione, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation by ascorbic acid in the skin of mice exposed to fractionated gamma radiation // Clin Chim Acta. – 2003. – N 332(1-2). – P. 111-21.
8. Dal-Pizzol F., Ritter C., Klamt F., Andrades M., da Frota ML. Jr, Diel C., de Lima C., Braga Filho A., Schwartzmann G., Moreira J.C. Modulation of oxidative stress in response to gamma-radiation in human glioma cell lines // J Neurooncol. – 2003. – N 62(3). – P. 361.
9. Guo G., Yan-Sanders Y., Lyn-Cook B.D., Wang T., Tamae D., Ogi J., Khaletskiy A., Li Z., Manganese superoxide dismutase-mediated gene expression in radiation-induced adaptive responses // Mol Cell Biol. – 2003. – N 23(7). – P. 2362-78.
10. Heinloth A.N., Shackelford R.E., Innes C.L., Bennett L., Li L., Amin R.P., Sieber S.O., Flores K.G., Bushel P.R., Paules R.S. ATM-dependent and -independent gene expression changes in response to oxidative stress, gamma irradiation, and UV irradiation // Radiat Res. – 2003. – N 160(3). – P. 273-90.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF RADIOPROTECTIVE ACTION OF PLAFERON LB

**Kasrashvili M., Pailodze M., Datunashvili I.**

*Institute of Medical Biotechnology, Georgian Academy of Sciences; Tbilisi State Medical University; National cancer center, Georgia*

The aim of the study was the investigation of effectiveness of radioprotective action of plaferon LB on rat's ovary during  $\gamma$ -irradiation.

It was established that during irradiation in the rats ovary the mechanisms of follicle genesis ovulation and luteinization are disordered. It was revealed hyperplasia of hormonproduced structures by way of thekamatosis. During postradiation action of plaferon LB in ovary with disordered follicle genesis in single follicle the oocyte structure is preserved in dystrophic conditions. It may be concluded, that plaferon LB contributes to the inhibition of hormone produced structures hyperplasia. Preventive action of plaferon LB during 5 days before irradiation provides maintenance of normal structure of oocytes in follicle and increased hyperplasia of stroma. There wasn't revealed the trend towards thekamatosis.

**Key words:** plaferon LB, radioprotective effect, ovary.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЛАФЕРОНА ЛБ ПРИ $\gamma$ -РАДИООБЛУЧЕНИИ ЯИЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Касрашвили М.В., Пайлодзе М.В., Датунашвили И.В.**

*Институт медицинской биотехнологии Академии Наук Грузии; Тбилисский государственный медицинский университет; Онкологический национальный центр Грузии*

Целью нашего исследования явилось установление эффективности радиопротекторного действия плаферона ЛБ при  $\gamma$ -радиооблучении яичников у крыс в эксперименте.

В результате поведенного исследования выявлено, что на фоне радиационного облучения в яичниках крыс нарушаются механизмы фолликулогенеза, овуляции, лютеинизации, имеет место гиперплазия гормонпродуцирующих структур в виде текаматоза. На фоне пострадиационного воздействия ПЛБ в яичниках, в условиях нарушенного фолликулогенеза, в отдельных фолликулах структура ооцита сохраняется, хотя находится в состоянии дистрофии. Следует заключить, что плаферон способствует торможению гиперплазии гормонпродуцирующих структур в виде текаматоза. Предварительное 5-дневное воздействие ПЛБ обеспечивает сохранение в фолликулах нормальных здоровых ооцитов, не наблюдается тенденция опухолевого роста в виде текаматоза, по сравнению с контролем имеет место повышенная гиперплазия стромы.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ДИАПАЗОНА НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ТРАНСПОРТ $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Надарейшвили Г.Г.

*Научно-исследовательский центр радиационной биологии и экологии АН Грузии*

Актуальной проблемой современной науки является загрязнение планеты, к числу которых относится и электромагнитное излучение. В последнее время появилась необходимость выяснения - насколько одни из них являются вредными для организма, а к другим, возможно, организм безразличен.

Целью нашего исследования явилось с учетом критерия величины трансмембранного переноса  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  оценить функциональное состояние клетки после воздействия электромагнитного поля в различном диапазоне частот.

**Материал и методы.** Исследовался транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и определялась активность Na-K-АТФ-азы и Са-АТФ-азы в мышечных фибробластах (60 беспородных мышей по 10 в каждой серии, всего 6 серий).

Регистрация изменений концентрации ионов проводилась с помощью ион-селективных электродов, которые обеспечивали непрерывную регистрацию изменения концентраций ионов в омывающем клетки растворе Рингера в течение часа. Эксперименты проводились следующим образом: взвесь с клетками помещалась 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. Определение Na-K-АТФ-азной активности проводилось на мембранной фракции по приросту неорганического фосфата, который измеряли спектрофотометрически при длине волны 660 нм по методу Fisce-Subbarot.

Влияние электромагнитного поля (ЭМП) исследовалось при следующих условиях: 1-20 Гц при индукции 2,0 мТ; 2-45 Гц при индукции 2,0 мТ; 3-50 Гц при индукции 2,0 мТ; 4-60 Гц при индукции 2,0 мТ; 5-80 Гц при индукции 2,0 мТ; 6-100 Гц при индукции 2,0 мТ.

Выбор условий воздействия ЭМП обусловлен не только с учетом литературных данных [1-9], но и функциональных показателей организма.

Данные исследования обрабатывались с использованием t критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования приведены в таблицах 1 и 2. Данные таблицы 1 указывают, что электромагнитное поле в диапазоне частоты 20 Гц и индукции 2,0 мТ практически не отличается от контрольных величин ( $p > 0,05$ ). В результате проведенных опытов оказалось, что облучение в дозе 0,5 Gr приводит к угнетению ионного транспорта, в то время как облучение в дозах 0,05 и 0,1 Gr вызывает противоположный эффект – трансмембранный перенос ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  и активность ферментов усиливается как в фибробластах, так и опухолевых клетках карциномы Эрлиха (таблицы 1 и 2).

Рассматривая данные серий опытов, связанных с воздействием ЭМП с частотой 45 Гц и 50 Гц, при индукции 2,0 мТ, следует отметить следующее: ЭМП в указанных диапазонах, в отличие от вышерассмотренных нами частот, действительно статистически достоверно отличается от контроля; для частот 45 и 50 Гц отличительно то, что характер трансмембранного переноса ионов изменяется в результате воздействия ЭМП в сторону стимуляции ионного переноса; изменение ионного переноса отмечается, как правило, в середине и в конце часа наблюдения за характером изменения величины трансмембранного переноса ионов.

Обобщая вышеизложенное, следует заключить, что величина индукции ЭМП играет весьма важную роль, т.к. от нее по существу зависит и характер самого эффекта воздействия ЭМП: в одном случае происходит усиление передвижения ионов, в другом - подавление.

Наибольший пик стимулирующего действия ЭМП наблюдается при 45 Гц, индукции 2,0 мТ, а менее выраженный - при больших частотах – 50 и 60 Гц, индукции 2,0 мТ.

Однако, вернемся к вопросу - с чем связан эффект воздействия одних частот ЭМП и их отсутствия при других, весьма близких по величине. При воздействии на нервную систему электрофизиологи зарегистрировали процесс возбуждения только в определенном диапазоне частот. Если использовать частоты ниже или выше этого диапазона, то импульсы желаемого результата не генерируют. Связано это, по-видимому, с тем, что частота, которая ниже диапазона волн видимого возбуждения, слишком медленно генерирует потенциалы, в ре-

зультате возникает адаптация к этому процессу и эффекта от стимуляции не наблюдается. В случае использования частот более высоких, чем диапазон оптимального эффекта, скорость раздражения настолько велика,

что мембрана клетки не успевает прореагировать, в результате наблюдается сходный с контролем результат. Возможно, именно этот феномен наблюдается в наших опытах.

Таблица 1. Изменение трансмембранного переноса  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  в фибробластах под действием ЭМП различной частоты

Время опыта 60 мин.	Содержание $K^+$ в р-ре Рингера в течение опыта (mM)	
	Интактное состояние (mM)	После воздействия ЭМП 20 Гц, 2,0 (mM), опыт
0	5,6±0,28	5,6±0,29
3	5,3±0,30	5,4±0,31
20	5,3±0,31	5,4±0,32
30	5,3±0,32	5,4±0,35
45	5,4±0,31	5,5±0,36
60	5,4±0,26	5,5±0,34
	Содержание $Na^+$ в р-ре Рингера в течение опыта (mM)	
	Интактное состояние (mM)	После воздействия ЭМП 20 Гц, 2,0 (mM), опыт
0	176±0,22	176±0,33
3	176±0,33	176±0,32
20	178±0,39	176±0,32
30	180±0,29	180±0,28
45	180±0,23	180±0,34
60	181±0,27	180±0,31
	Содержание $Ca^{2+}$ в р-ре Рингера в течение опыта (mM)	
	Интактное состояние (mM)	После воздействия ЭМП 45 Гц, 2,0 (mM), опыт
0	10,5±0,21	10,5±0,24
3	20,3±0,32	10,9±0,25
20	11,2±0,34	11,1±0,24
30	11,3±0,31	11,1±0,20
45	11,2±0,28	11,3±0,21
60	11,3±0,26	11,3±0,24
	Содержание $K^+$ в р-ре Рингера в течение опыта (mM)	
	Интактное состояние (mM)	После воздействия ЭМП 45 Гц, 2,0 (mM), опыт
0	5,6±0,2	5,6±0,20
3	5,3±0,2	5,4±0,27
20	5,3±0,2	5,4±0,26
30	5,3±0,2	5,4±0,23
45	5,4±1,5	5,5±0,24
60	5,4±0,2	5,5±0,28
	Содержание $Ca^{2+}$ в р-ре Рингера в течение опыта (mM)	
	Интактное состояние (mM)	После воздействия ЭМП 50 Гц, 2,0 (mM), опыт
0	10,5±0,2	10,8±0,27
3	20,3±0,25	11,2±0,2
20	11,2±0,23	11,2±0,2
30	11,3±0,02	11,5±0,18
45	11,2±0,22	12,5±0,1
60	11,3±0,15	12,5±0,15

Таблица 2. Активность  $Na$ - $K$ -АТФ-азы в исследуемых клетках после воздействия ЭМП (mM на Р мг белка за час)

Показатели частоты и индукции	В начале опыта	Спустя 30 мин.	Спустя 60 мин.
Интакт. состояние	2,5±0,3	2,8±0,2	2,8±0,3
ЭМП 20 Гц 2,0 mM	2,5±0,2	2,6±0,1	2,8±0,3
ЭМП 45 Гц 2,0 mM	2,5±0,2	2,5±0,2	2,6±0,2
ЭМП 45 Гц 2,0 mM	2,5±0,3	3,1±0,1	3,3±0,1
ЭМП 50 Гц 2,0 mM	2,5±0,3	3,0±0,1	3,3±0,2

В опытах на клеточном уровне при частотах 80 и 100 Гц существенных сдвигов не наблюдается, однако возмож-

но прямое воздействие ЭМП на иммунную и гормональную системы, минуя клетки.

Суммируя результаты наших исследований следует заключить, что диапазон частот ЭМП 45-60 Гц с индукцией 2,0 мТ является самым оптимальным для стимулирования ионного гомеостаза клетки. Более высокие или более низкие частоты вызывают слабый эффект, или не приводят к каким-либо изменениям по критерию избранных нами параметров. Увеличение частоты ЭМП (до 80 Гц) не вызывает того эффекта, что наблюдалось в описанных выше сериях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зинченко С.Ю., Данилов В.И. О чувствительности биологических объектов к воздействию геомагнитного поля // Биофизика. – 1992. - N4. - С. 636-41.
2. Мцхвтадзе А.В., Надарейшвили Г.Г. Сравнительное изучение электромагнитного излучения в различном диапазоне частот // Sourgial Medical Science. – 2002. - N5.
3. Надарейшвили Г.Г. Стимулирующее влияние электромагнитного поля в определенном диапазоне частот на некоторые показатели гормональной и иммунной систем // Sourgial Medical Science. – 2002. - N3.
4. Berg H. Problem of wean Electromagnetic field effects in cell biology // Bioelectrochem. Bioenerg. – 1999. - N48. – P. 355-360.
5. Collacicco G., Pilla F.F. Eletomagnetic modulation of biological processes: influence of cattier media and significance of methodology // Calci. Tiss. Int. Mor. – N 36(2). – P. 167-74.
6. Gartzke J., Laye K. Cellular Target of weak magnetic fields: ionic conduction along actin filaments of miorovilli // An. J. Physiol. Cell Physiol. - 2002. – N 283(5). – P. 1333.
7. Kirschving S.Z., Kobavashi-Kirschving. Magnetite in human tissnes: a mechanism for the biological effects of wan EZF magnetic fields // Bioelectromafnetics. – 1992. - Suppe 1. – P. 101-13.
8. Lange S., Viergatz, Simko M. Изменения в кинетике клеточного цикла и экспрессии тазо-регуляторного белка С1 в человеческих амниотических клетках после воздействия электромагнитных полей и ионизирующей радиации. - 1999.
9. Mtskvetadze A., Nadareishvili G. Effect of electromagnetic field of different frequency ranges on some indices of hormonal and immunal systems // Ball. of Georgian Academy of Sciences. – 2003. – vol. 167. - N1.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF DIFFERENT RANGES ON THE TRANSMEMBRANE TRANSPORT OF $Na^+$ , $K^+$ , AND $Ca^{2+}$ IONS IN NORMAL AND TUMOR CELLS

Nadareishvili G.

*Research Center of Radiation Biology and Ecology, Georgian Academy of Sciences*

The problem of planetary pollution is one of the most pressing ones. In the present work it was determined to assess functional

state of a cell according to criterion of transport of  $Na^+$ ,  $K^+$ , and  $Ca^{2+}$  ions subjected to irradiation with electromagnetic fields (EMF) of different frequency ranges. Recording of the ions' concentration was made with the ion-selective electrodes immersed into the Ringer solution. The ion transport was studied in the fibroblasts of the mice. Influences of the EMF in the range of 20 to 100 Hz and different inductances were assessed. It was found that the frequencies below 45 Hz and above 60 Hz, at inductance of 2,0 mT induced stimulation of transmembrane transport of  $Na^+$ ,  $K^+$ , and  $Ca^{2+}$  ions. According to some electrophysiologists, this effect must be due to the fact that the frequency below 45 Hz generates potentials too slowly. Therefore an adaptation to this process does occur, while at the higher frequencies velocity of stimulation is so high that the cellular membrane cannot react and, as a result, the effect similar to the first variant is observed.

**Key words:** electromagnetic radiation, transmembrane transport, ions.

## РЕЗЮМЕ

### ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ РАЗЛИЧНОГО ДИАПАЗОНА НА ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ТРАНСПОРТ $Na^+$ , $K^+$ , $Ca^{2+}$ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Надарейшвили Г.Г.

*Научно-исследовательский центр радиационной биологии и экологии АН Грузии*

Проблема загрязнения планеты на современном этапе развития науки является весьма актуальной. Целью нашего исследования явилось с учетом критерия величины трансмембранного переноса  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  оценить функциональное состояние клетки в результате воздействия ЭМП в различных диапазонах частот. Регистрация изменений концентраций ионов проводилась с помощью ион-селективных электродов, погруженных в раствор Рингера. Исследовался транспорт ионов на клетках мышинных фибробластов (60 беспородных мышей, по 10 в каждой серии). Определялось влияние ЭМП в диапазоне от 20 до 100 Гц при разной величине индукции мТ. Оказалось, что частоты ниже 45 и выше 60 Гц, при том, что мТ составляет 2,0, вызывали эффект стимуляции трансмембранного переноса указанных ионов. По мнению ряда электрофизиологов, отмеченный эффект объясняется тем, что частота ниже диапазона 45 Гц слишком медленно генерирует потенциалы, в результате чего возникает адаптация к этому процессу, а в случае более высоких частот скорость разброса настолько велика, что мембрана клетки не успевает прореагировать, в результате наблюдается сходный эффект с контрольным вариантом.

*Рецензенты: д.б.н. А.Г. Корели;  
д.б.н. О.Ш. Кевлишвили*

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOPHENOTYPE IN AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Tsartsidze E., Betaneli M.

Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia

According to the World Health Organization (WHO (2001)) [4,5,9,] classification of aggressive lymphomas include Diffuse large B-cell lymphomas, peripheral T-cell, anaplastic large cell and lymphoblastic lymphomas. Diffuse large B-cell lymphomas compose 80% of aggressive lymphomas [3,10].

The aim of the study was to determine the clinical significance and prognostic value of immunophenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. The prognostic significance of the immunophenotype has been explored in several studies, and conflicting results have been reported concerning the outcome of peripheral T-cell lymphomas (PTCL) compared with that of B-cell lymphomas (BCL). PTCL patients were found to have similar or poorer prognoses than patients with BCL [1,2,6,7,8].

**Material and methods.** According to the WHO classification 87 patients with immunohistologically or immunophenotypically confirmed diagnosis of aggressive Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) were under observation. Patients were treated with CHOP; ProMaceCytaBom; CHOP-14; COP, CHOEP, R-CHOP regimens at the Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia. Of a total of 87 patients 70 were B-cell lymphomas (80,5%) and 17 peripheral T-cell lymphomas (19,5%). 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. Overall survival was calculated from

the date of diagnosis to the last follow-up or death regardless of the cause.

**Results and their discussion.** Patient's Overall survival rates with diagnosis of T-cell and B-cell lymphomas were studied (fig. 1).

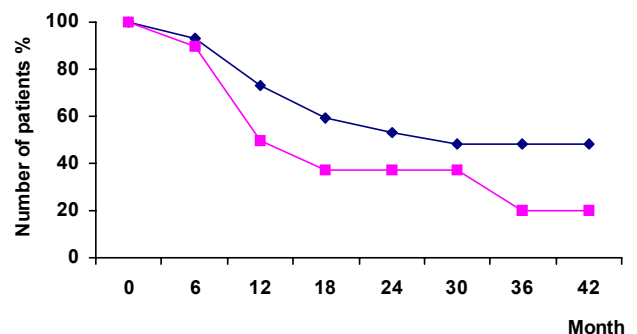


Fig. 1. Overall survival rate comparing patients with B-cell lymphomas versus T-cell lymphomas

The 42 months overall survival for T-cell and B-cell lymphomas was 12,4 and 24 months respectively ( $p < 0,001$ ).

The International Prognostic index (IPI) was calculated for each case.

Distribution of patients according to the IPI with diagnosis of B-cell and T-cell lymphomas presented on table 1. Majority of patients with B-cell lymphomas were included in low and low-intermediate risk groups (54,3%), as for T-cell lymphomas, 64,8% of patients were included in high-intermediate and high risk groups ( $p < 0,01$ ).

Table 1. Distribution of patients with diagnosis of B and T-cell aggressive lymphomas by IPI

Immunophenotype of aggressive NHL	Number of patients		Number of unfavourable risk factors							
			0-1		2		3		4-5	
			low risk group		low-intermediate risk group		high-intermediate risk-group		high-risk group	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
B- cell lymphomas	70	100	18	25,7	20	28,6	23	32,9	9	12,8
T- cell lymphomas	17	100	2	11,7	4	23,5	8	47,1	3	17,7

By age patients ( $\leq 60$  versus  $> 60$  years) were divided into two groups. In case of T-cell non-Hodgkin's lymphomas

41,2% of patients were 60 years old versus 22,8% of B-cell lymphoma patients ( $p < 0,001$ ) (Table 2).

Table 2. Distribution of patients according to the age

A Immunophenotype of aggressive NHL	Age ≤ 60 years % (n=)	Age > 60 years % (n=)
B-cell lymphomas	77,2% (n=54)	22,8% (n=16)
T- cell lymphomas	58,8% (n=10)	41,2% (n=7)

Investigation revealed that two or more extranodal sites involvement was in 64,7% (n=11) in case of T-cell lympho-

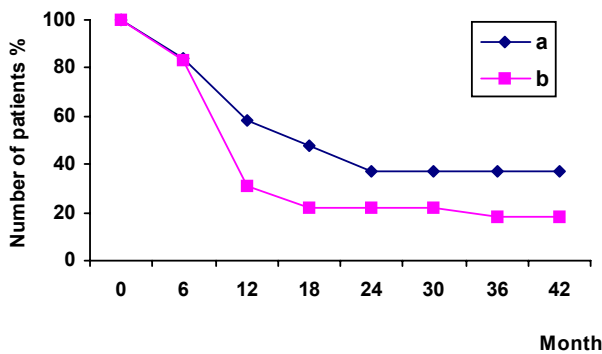
mas compared with 42,8% (n=30) found in B-cell lymphomas (p<0.001) (Table 3).

Table 3. Distribution of patients according to the number of extranodal sites involmment

A Immunophenotype of aggressive NHL	Two or more extranodal sites involmment % (n=)	Less than two extranodal sites involmment % (n=)
B-cell lymphomas	42,8% (n=30)	57,2% (n=40)
T- cell lymphomas	64,7% (n=11)	35,3% (n=6)

Patient's performense status 2-4 by ECOG scale was detected in 58,6% (n=41) for T-cell versus 58,8% (n=10) found for B-cell lymphomas. No clinically significant difference was found in these cases (p>0,5). High level of serum lactate dehydrogenase (LDH), which is an unfavorable prognostic factor in aggressive non-hodgkin's lymphomas, was detected in 53% (n=9) for T-cell and in 42,8% (n=30) for B-cell lymphomas (p<0,01).

Overall survival of patients with an IPI three or more than 3 was studied. Examination revealed that overall survival of patients with diagnosis of T-cell lymphomas is significantly – 7,6 months compared with 17,3 months for B-cell lymphomas (p<0.001) (fig. 2).



a- Patients with an IPI ≥ 3 (T-cell lymphomas)  
b- Patients with an IPI ≥ 3 (B-cell lymphomas)

Fig. 2. The influence of 3 or more than 3 unfavourable prognostic factors on the overall survival in T and B-cell aggressive lymphomas

Analysis of results conclude that the immunophenotype is clinically significant. Particular, T-cell phenotype should be considered as an independent factor that strongly influence the survival for patients with diagnosis of aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Besides peripheral T-cell lymphomas occurs more frequently in the elderly, with advanced stage, frequent extranodal site involvement, and

often detected high level of LDH compared with B-cell lymphomas.

### REFERENCES

1. Armitage J.O., Vose J.M., Linder J., Weisenburger D. et al: Clinical significance of immunophenotype in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. // J Clin Oncol. – 1989. - N7. – P.1783-1790.
2. Cheng A.L., Chen Y.C., Wang C.H. et al: Direct comparisons of peripheral T-cell lymphoma with diffuse B-cell lymphoma of comparable histological grades. Should peripheral T-cell lymphoma be considered separately? // J Clin Oncol. – 1989. - N7. – P.725-731.
3. Edwards B.K., Howe H.L., Ries L.A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden // Cancer. - 2002. - vol.94. - P.2766-2792.
4. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J. et al. World Health Organization Classification of Neoplastic diseases of the Hematopoietic and lymphoid tissue: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. // J Clin Oncol. – 1999. - N17. – P.3835-3849.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. World Health Classification of Tumours. Lyon: IARC-Press. – 2001.
6. Kwak L.W., Wilson M., Weiss L.M. et al: Similar outcome of treatment of B-cell and T-cell diffuse large cell lymphomas: The Stanford experience. // J Clin Oncol. – 1991. - N9. – P.1426-1431.
7. Lippman S.M., Miller T.P., Spier C.M. et al: The prognostic significance of the immunotype in diffuse large-cell lymphoma: A comparative study of the T-cell and B-cell phenotype. // Blood. – 1988. - N72. – P.436-441.
8. Morabito F., Gallamini A., Stelitano C. et al. Clinical relevance of immunophenotype in a retrospective comparative study of 297 peripheral T-cell lymphomas, unspecified, and 496 diffuse large B-cell lymphomas: experience of the Intergruppo Italiano Linfomi. // Cancer. – 2004. - N101(7). – P.1601-1608.
9. Pileri S.A., Milani M., Fraternali-Orcioni G., Sabattini E. From the Real Classification to the upcoming WHO scheme: A step toward universal categorization of lymphoma entities? // Ann Oncol. – 1998. - N9. – P.607-612.
10. Ries L.A., Eisner M.P., Kosary C.L. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000.-Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.

## SUMMARY

### PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOPHENOTYPE IN AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

Tsartsidze E., Betaneli M.

*Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia*

The purpose of the study was to evaluate prognostic value of immunophenotype in aggressive Non-Hodgkin's lymphoma.

87 patients with immunohistologically confirmed diagnosis of aggressive Non-Hodgkin's lymphoma according to the WHO classification (2001) were under observation. Patients were treated at the Department of Hematology and Transfusiology, State Medical Academy, Tbilisi, Georgia. The IPI was calculated for each case. Overall survival was calculated from the date of diagnosis to the last follow-up or death regardless of the cause. 17 patients out of 87 were diagnosed as T-cell lymphomas. Overall survival in patients with IPI greater than 2 (poor prognosis) was shorter for T-cell lymphomas (7,6 months) in comparison with B-cell lymphomas (17,3 months) ( $p < 0,001$ ).

T-cell phenotype should be considered as an independent factor that strongly influences the survival for patients with diagnosis of aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Besides petipheral T-cell lymphomas occurs more frequently in the elderly, with advanced stage, frequent extranodal site involvement, and often detected high level of LDH compared with B-cell lymphomas.

**Key words:** Immunophenotype, prognostic factors, aggressive lymphomas, risk-groups, IPI.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА ПРИ АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМАХ

Царцидзе Е.М., Бетанели М.А.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра гематологии и трансфузиологии*

Целью исследования явилось установление прогностической значимости Т-клеточного иммунофенотипа неходжкинских лимфом на общую выживаемость больных в соответствии с международным прогностическим индексом. Согласно классификации WHO (2001), в исследование включены 87 больных В- и Т-клеточной неходжкинской лимфомой (НХЛ), из них 17 с Т-клеточным фенотипом. Результаты исследования показали, что общая выживаемость больных с неблагоприятными прогностическими факторами соответствовала трем и более в соответствии с международным прогностическим индексом (IPI). С Т-клеточным фенотипом лимфомы значительно короче по сравнению с больными В-клеточным иммунофенотипом заболевания. Таким образом, медиана выживаемости у лиц с Т-клеточной НХЛ составила 7,6 месяцев, а при В-клеточной НХЛ – 17,3 месяцев ( $p < 0,001$ ). Анализ результатов исследования выявил, что у большинства больных Т-клеточной НХЛ по сравнению с больными В-клеточной НХЛ более часто наблюдаются III-IV стадии заболевания, возраст  $> 60$  лет, поражение более одной экстранодальной зоны, повышение уровня лактатдегидрогеназы.

*Рецензент: д.м.н. проф. И.И. Топуридзе*

*Научная публикация*

## ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ВОРСИНКИ ТОЩЕЙ КИШКИ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ВСАСЫВАНИЯ

Китеишвили Д.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека*

Имеется немалое количество отечественных и зарубежных трудов [1-9] об интерстициальном пространстве ворсинки, однако в них не рассматривается вопрос динамики ее параметров в процессе всасывания.

Целью нашего исследования явилось изучение параметров интерстициального пространства ворсинки тощей кишки крыс в процессе всасывания в динамике.

**Материал и методы.** Для изучения механизмов становления барьерных функций нами применялся трейсерный метод. Естественными корпускулярными трейсерами служили хиломикроны; проницаемость по отношению к макромолекулам изучали с помощью пероксидазы хрена. Исследование проводили в условиях относительного покоя при голодании и активного всасывания при пищевой нагрузке. Объектом исследования



послужили ворсинки слизистой оболочки тощих кишок 20-и белых крыс обоего пола весом 190-220 гр.

Полученные в результате исследования данные обработаны методом сканирующей электронной микроскопии.

**Результаты и их обсуждение.** Исследования показали, что разница концентраций интерстициальных протеинов связана не только с их более интенсивным транспортом через стенки “венозных” сосудов основания ворсинки. Причиной более низких концентраций в апикальных отделах стромы может быть и всасывание жидкости из полости кишки и ее усиленная фильтрация из капилляров. Поступление жидкости в апикальные отделы должно уменьшать концентрацию протеинов, т.е. гидратация стромы на верхушке сопровождается расширением интерстициального пространства, что увеличивает объем, доступный для белка.

Для оценки изменений интерстициального объема при всасывании мы измеряли абсолютные размеры стромы ворсинки на сериях полутонких срезов; на электроннограммах рассчитывали ту долю (или фракцию) объема, которую составляет внеклеточный компонент соединительной ткани.

У голодных животных средняя величина абсолютного объема стромы ворсинки (высотой 472 мкм.) составляет  $(24,04 \pm 1,0) \times 10^{-5}$  Омм 53 0. Спустя 1,5-2 часа после начала кормления, т.е. при активном всасывании, объем достоверно возрастает на 7,6%, в основном, за счет апикального и среднего отделов ворсинки; величина объема практически не меняется.

Результаты стереологического анализа показывают, что увеличение объема стромы ворсинки связано, в основном, с расширением интерстициального пространства. Фракция, которая приходится на ее долю в общем объеме стромы, заметно увеличивается в фазу активного связывания. В контрольных условиях пространство, лишённое клеток и волокон, составляет примерно 12% всего объема соединительной ткани ворсинки (таблица 1); при всасывании эта фракция возрастает до 24%, т.е. в 2 раза. Однако, в различных участках стромы интерстициальное пространство расширяется неравномерно: наиболее значительный прирост объема наблюдается в центральных и периферических зонах интерстиция – на 140-160% по отношению к контрольной величине голодных животных. Узкое субэпителиальное пространство около капилляров оказывается наиболее резистентным – его относительный объем увеличивается лишь на 50-60%.

Таблица 1. Относительные объемы интерстициального пространства (%) в строме кишечной ворсинки белой крысы

Режим	Голод (%)	Всасывание (%)	Разница м/д величинами ворсинки в различных режимах	p
Зона стромы				
субэпителиальное пространство у маргинальных капилляров	13,897±02,73	21,877±01,89	7,89 (57%)	<0,05
субэпителиальное пространство «истинных» капилляров	11,157±00,96	17,767±02,26	6,60 (59%)	<0,05
центральная зона стромы	10,337±02,96	27,037±03,03	16,70 (160%)	<0,01
периферическая зона стромы	12,277±01,49	29,677±03,48	17,40 (140%)	<0,01
в среднем для всей ворсинки	11,937±00,79	24,087±02,66	12,20 (100%)	<0,01

При сопоставлении объема, который занимает интерстициальное пространство с реальным объемом всей стромы ворсинки, была оценена абсолютная величина объема самого интерстициального пространства. В состоянии относительного покоя органа эта величина составила  $2,8 \times 10^{-5}$  Омм 53 0. При всасывании абсолютный объем интерстициального пространства ворсинки увеличивается более, чем вдвое, достигая  $6,2 \times 10^{-5}$  Омм 53 0. Наиболее значительно пространство расширяется в апикальном отделе ворсинки – области, где процессы всасывания жидкости и липидов из просвета кишки происходят интенсивнее.

Изучение продольных срезов ворсинок тощей кишки животных, которым предварительно вводилась пероксидаза хрена, показало неравномерное распределение продукта реакции в соединительной ткани апикальных

и базальных половинках ворсинки. При дифференцированной оценке содержания пероксидазы в интерстиции этих отделов в условиях покоя и всасывания прослеживались аналогичные изменения оптической плотности (таблица 2). В начальный период всасывания (15-20 минут после кормления) плотность продукта реакции по сравнению с контролем возрастает, причем, в базальных отделах заметнее, а по истечении 1,5-2 часов от начала кормления несколько снижается. В интерстиции апикальной половины ворсинки величины оптической плотности уменьшаются до исходных, а в базальной сохраняются несколько повышенными по сравнению с контрольными. Такая диспропорция в динамике параметров, характеризующих концентрации интерстициальных протеинов в разных отделах ворсинки, приводит к изменению отношения концентра-

ций. Действительно, безально -апикальные отношения оптических плотностей (градиент концентраций) су-

щественно возрастает к периоду активного всасывания (таблица 2).

Таблица 2. Содержание растительной пероксидазы (оптическая плотность продукта реакции – А) в соединительной основе ворсинки тощей кишки

Режим	Верхний отдел ворсинки Ав (опт.ед.)	Нижний отдел ворсинки Ан (опт.ед.)	Вероятность различий	р
относительный покой	0,687+00,03	0,797+00,03	1,157+00,03	<0,08 (n=11)
начальный период всасывания (15-20 мин. после кормления)	0,817+00,03	1,027+00,004	1,267+00,06	<0,10 (n=15)
период активного всасывания (1,5-2 часа после кормления)	0,657+00,05	0,877+00,05	1,367+00,03	<0,001

Таким образом, данные, полученные при денситометрии электроннограмм, позволили ориентировочно оценить распределение продукта реакции, а, следовательно, и концентрации белка в различных участках интерстициального пространства. Результаты свидетельствуют о том, что в узких субэпителиальных прослойках соединительной ткани, вдоль которых ориентированы фенестрированные зоны эндотелия капилляров, плотность продукта реакции может быть почти в два раза больше, чем в участках интерстиция, расположенного более глубоко. Относительно большее содержание белка под эпителием сохраняется при активном всасывании. В кишечной ворсинке взрослых крыс, на ультрасрезах кровеносных микрососудов висцерального типа (главным образом, подэпителиальных) коллоидное золото в большом количестве обнаруживается в цитоплазме околососудных областей, в тяжах цитоплазмы, разделяющих поля фенестр. Гранулы отчетливо обнаруживаются в периферических зонах эндотелиоцитов, содержащих фенестры, тогда как актин в эндотелиоцитах, цитоплазма которых не перфорирована фенестрами, распределен в периферических зонах клеток более равномерно, хотя имеется явная тенденция к концентрации в околососудных областях. Актин детектируется в перипитах, фибробластах и гладких мышечных клетках.

В эндотелии лимфатических капилляров актин концентрируется в утолщенных тяжах цитоплазмы и реже выявляется в истонченных участках. Гранулы коллоидного золота наиболее часто обнаруживаются в околососудных зонах, особенно если контактная щель имеет сложную форму.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Караганов Я.Л., Банин В.В. Интерстициальный транспорт как механизм обмена клеточной среды // В кн.: Гисто-гематические барьеры и нейро-гуморальная регуляция. – М.: Наука. – 1999. – С. 224-226.
2. Комиссарчик Я.Ю., Снигиревская Е.С., Уголев А.М. Анализ распределения актиновых филаментов в энтероцитах тонкой кишки крыс в процессе всасывания нутриентов. (иммунно-электронномикроскопическое исследование) // Докл.

РАН. – 1992. – том 322. – N4. – С. 795-798.

3. Лебедев Э.А., Банин В.В., Тищенко Л.С. Возможности количественного анализа транспорта белка в тканях с помощью растительной пероксидазы // В сб.: Проблемы функциональной лимфологии. – Новосибирск: 1998. – С. 120-121.

4. Мосеевич Т.Н., Комиссарчик Я.Ю., Уголев А.М. Каналикулярная система энтероцитов в “покое” и ее изменения при всасывании липидов // Цитология. – 1998. – том 29. – вып. 4. – С. 22-27.

5. Arima Tohru, Jamamoto Torao. A freeze – Aracture study of perinatal changes of intramembranous particies in microvilli of absorptive cells in mouse small intestinell // Cell and Tissue. – 1993. – vol. 235. – N3. – P. 549-561.

6. Bezendsen P.B., Blanchette – MacKic E.J. Milk lipid absorption and chylomicron production in the sucling rat // Anat. Rec. – 1995. – N1. – P. 15-25.

7. Chadwick V.S., Philips F. Гастроэнтерология. – том 2. Тонкая кишка. – М: Мир. – 1995. – С 180-185.

8. Hirano S., Kataoka K Histogenesis of the mouse jejunal mucosa with special reference to absorptive and proliferative alls // J. Electron microsc. – 1996. – vol. 35. – N4. – P. 2893-2894.

9. Schindler J.F. Dez Einfluss von lysosomotropen schwachen basen und ionophoren auf den vakuola zen apparat von absorbierenden epithelien // Anz. – 1999. – N1. – P. 92.

## SUMMARY

### THE DYNAMICS OF PARAMETERS OF INTERSTITIAL SPACE OF SMALL INTESTINAL NAPS DURING ABSORBING PROCESS IN RATS

Kiteishvili D.

Tbilisi State Medical University

There are several works about interstitial space of small intestinal naps in white rats; but there are not discussions about dynamics of parameters of interstitial space of small intestinal naps during absorbing process. The aim of our research was focused on this issue. The trial was carried out on 20 white rats of both sexes. Treisterial method was used for the study of the barrier functions. The macromolecular penetration was studied using reddish peroxidase. The obtained material was studied by electrone microscopy. We were measuring the absolute size of nap stroma in series of half-thin slices for the estimation of the interstitial volume modification during absorption. On the electrograms we took in the account the part (the fraction) of the

volume, which is composed of extracellular component of the connective tissue. The results of the stereological analyses have shown that extension of nap stroma is due to the expansion of the interstitial space. That fraction, which falls to than shear of whole volume of the stroma, distinctly estimates the active absorption.

**Key words:** intestinal space, small intestinal naps, absorption.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА ВОРСИНКИ ТОЩЕЙ КИШКИ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ВСАСЫВАНИЯ

Китеншвили Д.В.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра нормальной анатомии человека*

Имеется небольшое количество трудов по вопросу интерстициального пространства ворсинки тощей кишки белых крыс, однако вопрос динамики параметров интерстициаль-

ного пространства ворсинки в процессе всасывания не рассматривается.

Исследования проводились на 20-и белых крысах обоего пола. Для изучения механизмов становления барьерных функций нами применялся трайсерный метод. Проницаемость по отношению к микромолекулам изучали с помощью пероксидазы хрена. Для изучения материала использовали сканирующий электронный микроскоп. С целью оценки показателей интерстициального объема при всасывании мы измеряли абсолютные размеры стромы ворсинки на сериях полутонких срезов; на электронограммах просчитывали ту долю (или фракцию) объема, которую составляет внеклеточный компонент соединительной ткани.

Результаты стереологического анализа выявили, что увеличение объема стромы ворсинки связано, в основном, с расширением интерстициального пространства. Фракция, которая приходится на ее долю в общем объеме стромы, заметно увеличивается в фазу активного всасывания.

*Рецензент: д.м.н., проф. З.И. Кацитадзе*

*Научная публикация*

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ЭНДОМЕТРИИ В ФАЗЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ

Джапаридзе Н.А., Хардзеишвили О.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии*

Известно, что лейкоциты представляют значительную часть клеточной популяции эндометрия, в частности, составляют 10-20% всех эндометриальных клеток [5,8]. В лейкоцитарной популяции 50% составляют Т-клетки, другие иммунокомпетентные клетки встречаются редко.

В течение последних лет появились данные, указывающие на важную роль иммунокомпетентной системы в дифференциации и регуляции тканевого роста [3,4,6,10]. Исключением не является и слизистая оболочка матки [1,2]. Несмотря на это, данные литературы, касающиеся иммунологического статуса в нормальном эндометрии малочисленны и противоречивы [7,9].

Исходя из изложенного, целью нашего исследования явилось определение количественного распределения

иммунокомпетентных CD3+T, CD4+T, CD8+T лимфоцитов, CD20+B лимфоцитов, CD68+, BCL 2+, Ki67+ клеток в эндометрии в фазе пролиферации при нормальном менструальном цикле.

**Материал и методы.** Нами изучался операционный материал 14-и женщин репродуктивного периода в возрасте 26-50 лет, оперированных по поводу рака шейки матки.

При микроморфологическом исследовании операционного материала был установлен гистоморфологический диагноз: эндометрий в фазе поздней пролиферации.

Операционный материал фиксировали в 10% буферном нейтральном формалине в течение 24-х часов, за-

ливали в парафин, на ротационном микротоме готовили срезы, толщиной 5-6 мкм; часть срезов окрашивали гематоксилином и эозином, другая подвергалась иммуногистохимической обработке стрепт – авидин – биотиновым методом (LSAB), где выявляющей системой была Dako Chtm Mate Detection Kit, Peroxidase/DAB. Для идентификации иммунокомпетентных клеток нами использованы моноклональные антитела CD3+, CD4+, CD8+ CD20+, CD68+, BCL 2+ , Ki67+ в разведении 1 : 500.

Подсчет интраэпителиальных лимфоцитов производился на каждые 100 клеток эпителиоцитов. Для подсчета лимфоцитов в строме эндометрия использовали сетку Автандилова Г.Г. Цифровой материал обрабатывали методом математической статистики с использованием t критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наших исследований выявили, что в слизистой оболочке эндометрия в поздней стадии пролиферативной фазы лимфоциты обнаруживаются как интраэпителиально, так и в строме эндометрия. В базальной части эндометрия лимфоциты встречаются как в виде единичных экземпляров, так и лимфоцитарными скоплениями (агрегатами).

Лимфоциты отсутствуют интраэпителиально, в остальных слоях эндометрия они встречаются редко.

Лимфоциты во всех слоях эндометрия представлены CD3+Т лимфоцитами, основную массу которых составляют CD8+Т лимфоциты.

Изучение количественного распределения CD3+Т клеток показало, что интраэпителиально средний показатель CD3+Т лимфоцитов составляет  $5,1 \pm 0,1$ , в строме эндометрия этот показатель равен  $9,0 \pm 0,5$ . В базальном слое эндометрия, в присутствующих лимфоидных аг-

регатах средний показатель количества CD3+Т лимфоцитов соответствует  $62,8 \pm 2,4$ . Согласно подсчетам CD3+Т клеток, в пролиферативной фазе самый низкий показатель CD3+Т лимфоцитов встречается интраэпителиально; в строме эндометрия этот показатель увеличивается почти вдвое; что касается их содержания в базальном слое, средний показатель количества CD3+Т лимфоцитов соответствует 2/3 общего числа клеток.

Изучение количественного распределения CD4+Т клеток выявило, что интраэпителиально средний показатель CD4+Т лимфоцитов составляет  $1,0 \pm 0,05$ , в строме эндометрия этот показатель равен  $0,2 \pm 0,01$ . В базальном слое эндометрия в присутствующих лимфоидных агрегатах средний показатель количества CD4+Т лимфоцитов соответствует  $10,2 \pm 2,0$ . Как показывают цифровые данные, CD4+Т лимфоциты интраэпителиально встречаются крайне редко; в строме эндометрия этот показатель увеличивается вдвое, в базальном слое эндометрия в присутствующих лимфоидных агрегатах CD4+Т лимфоциты обнаруживаются в 10 раз чаще, чем в эпителии и в 5 раз чаще, чем в строме эндометрия.

Количественное изучение распределения CD8+Т клеток показало, что интраэпителиально средний показатель CD4+Т лимфоцитов составляет  $4,0 \pm 0,05$ , в строме эндометрия он равен  $7,0 \pm 1,0$ . В базальном слое эндометрия в присутствующих лимфоидных агрегатах средний показатель количества CD8+Т лимфоцитов соответствует  $49,8 \pm 0,5$ . Согласно цифровым данным, минимальное количество CD8+Т лимфоцитов встречается интраэпителиально; в строме эндометрия этот показатель увеличивается. Что касается CD8+Т лимфоцитов в базальном слое эндометрия, в присутствующих лимфоидных агрегатах их количество обнаруживается в 11 раз чаще, чем в эпителии и в 8 раз чаще, чем в строме эндометрия.

*Таблица. Количественное распределение иммунокомпетентных CD3+Т, CD4+Т, CD8+ Т лимфоцитов, CD20+ В лимфоцитов, CD68+, BCL2, Ki67 клеток в пролиферативной фазе эндометрия при нормальном менструальном цикле*

	CD3+Т	CD4+Т	CD8+Т	CD20+В	CD68+МФ	BCL 2	Ki67
Интраэпителиальный слой эндометрия	$5,1 \pm 0,2$	$1,0 \pm 0,05$	$4,0 \pm 0,5$	-	$0,2 \pm 0,001$	-	$1,0 \pm 0,02$
Строма эндометрия	$9,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,01$	$7,0 \pm 1,0$	$1,0 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,01$	-	$2,5 \pm 0,02$
Лимфоидные агрегаты базального слоя эндометрия	$62,8 \pm 2,4$	$9,2 \pm 2,0$	$49,8 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,4$	-	$3,0 \pm 0,04$

На основании проведенных исследований нами получены следующие результаты: CD20+В клетки интраэпителиально не зафиксированы ни в одном случае, в строме эндометрия средний показатель CD20+В лимфоцитов составил  $1,0 \pm 0,2$ ; в базальном слое, в присутствующих агрегатах средний показатель CD20+В лимфоцитов равен  $5,0 \pm 0,4$ , т.е. CD20+В лимфоциты встречаются ред-

ко только в строме и в базальном слое, хотя в последнем случае он значительно выше.

CD68+ клетки обнаружены в следующем порядке: интраэпителиально средний показатель соответствует  $0,2 \pm 0,01$ ; в строме эндометрия -  $0,5 \pm 0,01$ , в базальном слое -  $4,8 \pm 0,4$ .

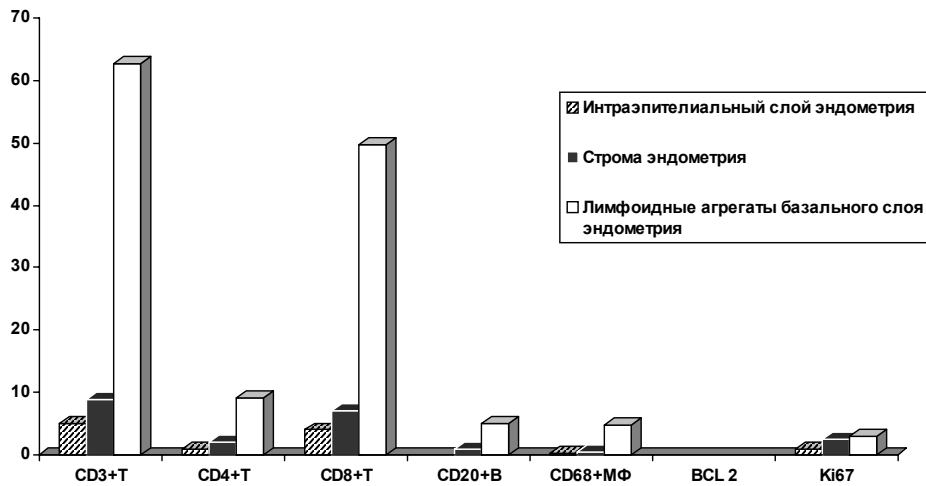


Диаграмма. Количественное распределение иммунокомпетентных CD3+T, CD4+T, CD8+T лимфоцитов, CD20+ В лимфоцитов, CD68+, BCL2, Ki67 клеток в пролиферативной фазе эндометрия при нормальном менструальном цикле

Изучение bcl-2 экспрессии выявило, что данный маркер, как интраэпителиально, так в строме и базальном слое клетки негативен.

Количественное определение Ki67+ клеток показало, что интраэпителиально средний показатель Ki67+ клеток равен  $1,0 \pm 0,02$ . В строме средний показатель данного маркера соответствует  $2,5 \pm 0,02$ . В базальном слое, в присутствующих агрегатах составляет  $3,0 \pm 0,04$ . Таким образом, самый низкий показатель Ki67+ клеток встречается в эпителии; в строме эндометрия отмечается увеличение числа Ki67+ клеток в 3 раза, что указывает на более высокую пролиферативную активность в строме, чем в эпителии.

Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что в слизистой оболочке эндометрия в поздней стадии фазы пролиферации выявляются лимфоциты как интраэпителиально, так и в строме и базальном слое эндометрия.

Основную массу иммунокомпетентных клеток составляют CD3+T лимфоциты, которые присутствуют во всех слоях эндометрия, среди них преобладает CD8+T цитотоксическая субпопуляция.

CD20+В лимфоциты практически отсутствуют интраэпителиально, а в остальных слоях эндометрия встречаются в незначительном количестве.

Изучение базального слоя эндометрия показало, что лимфоциты встречаются, в основном, в виде единичных экземпляров, однако выявлены случаи их распределения лимфоцитарными скоплениями (агрегатами).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Джапаридзе Н.А., Хардзеишвили О.М. Количественное распределение интраэпителиальных Т и В лимфоцитов эндометрия при железистой гиперплазии, аденоматозе и высокодифференцированной аденокарциноме // Georgian Medical News. – 1999. – N 12(57). – P. 16-18.
2. Джапаридзе Н.А., Хардзеишвили О.М. Количественное определения Т и В лимфоцитов в строме в эндометрия при железистой гиперплазии, аденоматозе и высокодифференцированной аденокарциноме // Georgian Medical News. – 2004. – N 3(108). – P. 55-57.
3. Abulafia O., Triest WE. et at. Angiogenesis in endometrial hyperplasia and stage I endometrial carcinoma // Obstetrics & Gynecology. – 1995. – N 86(4 Pt 1). – P. 479-85.
4. Gosden, Roger et at. Programmed cell death in the reproductive system // British Medical Bulletin. – 1997. – N 53(3). – P. 644-661.
5. Hhashigura T. Fukuda K. CD44 expression in normal, hyperplastic, and malignant endometrium // Journal of Pathology. – 1998. – N 184(3). – P. 297-306.
6. Kaku T., Kakura T. et at. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia – immunohistochemical study of angiogenesis and p53 expression // Gynecologic Oncology. – 1999. – N 72(1). – P. 51-5.
7. Lim, Kelvin J.H. et at. The role of T-helper cytokines in human reproduction // Fertility & Sterility. – 2000. – N 73(1). – P. 136-142.
8. Yeaman G.R., Collinns J.E. et at. CD8+T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking // Immunology. – 2001. – N102. – P. 434 – 440.
9. Yaegoshi N., Fujita N. et at. Menstrual cycle dependent expression of CD44 in normal human endometrium // Human Pathology. -1995. – N 26(8). – P. 862-5.
10. Witz C.A., Montoxa I.H. et at. Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis // American Journal of Reproductive Immunology. – 1994. – N 32(3). – P. 173-9.

SUMMARY

PECULIARITIES OF IMMUNOCOMPETENT CELL DISTRIBUTION IN THE ENDOMETRIUM  
IN THE PROLIFERATION PHASE OF THE NORMAL MENSTRUAL CYCLE

Djaparidze N., Khardzeishvili O.

*Department of Pathology, Tbilisi State Medical University*

Quantity and peculiarity of lymphocytes in the endometrium in the proliferation phase of the normal menstrual cycle have been studied. Operative material from 14 women of reproductive age with the diagnosis of carcinoma colli uterine have been investigated.

Our investigations included morphometric studies of the character, quantity and localization of the lymphocytes.

General quantity of immunocompetent cells were represented

by CD3+ T lymphocytes which exist in all layers of the endometrium, among them predominant was the CD8+T lymphocyte subpopulation.

CD20+ B lymphocytes in fact were missing in the epithelium, but in the other layers of the endometrium they were found in insignificant quantity.

**Key words:** the endometrium, lymphocytes, morphology, normal menstrual cycle.

РЕЗЮМЕ

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В ЭНДОМЕТРИИ  
В ФАЗЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ

Джапаридзе Н.А., Хардзеишвили О.М.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии*

Изучено количественное распределение иммунокомпетентных CD3+T, CD4+T, CD8+T лимфоцитов, CD20+B лимфоцитов, CD68+, BCL2+, Ki67+ клеток в эндометрии в фазе пролиферации нормального менструального цикла.

Исследованы операционные материалы 14-и женщин репродуктивного периода в возрасте от 26 до 50 лет, прооперированных по поводу рака шейки матки.

Результаты исследования показали, что в слизистой оболочке эндометрия в поздней стадии фазы пролиферации обна-

руживаются лимфоциты как интраэпителиально, так и в стро-  
ме и базальном слое эндометрия.

Основную массу иммунокомпетентных клеток составляют CD3+T лимфоциты, которые присутствуют во всех слоях эндометрия, среди них преобладает CD8+T цитотоксическая субпопуляция.

CD20+B лимфоциты практически отсутствуют интраэпителиально, хотя в остальных слоях эндометрия встречаются в незначительных количествах.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.Т. Чихладзе*

---

*Научная публикация*

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Асагиани Г.А., Тохадзе Л.Т., Гоподзе Л.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №4*

Механическая желтуха – клинический синдром, трудно поддающийся лечению и развивающийся в результате нарушения оттока желчи, обусловленного, чаще всего,

внепеченочными причинами, такими как камни общего протока, рак поджелудочной железы, реже - доброкачественный стеноз протока, рак протока и фатерова

сосочка, панкреатит, кистоид поджелудочной железы и т.д. Холестаз, отражающий нарушения секреции желчи, сопровождается накоплением составных элементов желчи в кровотоке и недостаточностью их поступления в кишечник, возникновением гипербилирубинемии, гиперлипидемии, гипопротромбинемии.

Постоянное избыточное количество желчи в гепатоцитах при холестазах ведет к развитию их структурных нарушений (некрозу) и изменению функций. Патофизиологические механизмы развития холестаза сложны, предполагается, что существенную роль играет интенсификация процессов перекисного окисления (ПОЛ) [4,6].

Целью нашего исследования явилось определение характера нарушений окислительного гомеостаза в организме при механической желтухе.

**Материал и методы.** Нами изучались про- и антиоксидантная система крови у 20-и пациентов с механической желтухой, из них 12 женщин, 8 – мужчин, в возрасте от 29 до 74 лет. Длительность механической желтухи составляла от 5 до 27 дней. В качестве контроля использовалась кровь практически здоровых доноров (25 человек).

С целью исследования изменений окислительного метаболизма при холестазах, 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 излучения 9677 GHz, снабженном компьютерной программой накопления сигналов, в кварцевом сосуде Дьюара при температуре

жидкого азота. В крови регистрировались сигналы ЭПР показателей прооксидантной (ионов переменной валентности,  $Mn^{2+}$  ( $g_1=2,14$ ),  $Fe^{2+}$  ( $g=2,37$ ,  $\Delta H=350$  Гс),  $Mo^{5+}$  ( $g=1,97$ ), метгемоглобина (MetHb)  $g=6,0$ ) и антиоксидантной (церулоплазмина ( $g=2,05$ ),  $Fe^{3+}$ -трансферрина ( $g=4,3$ )) систем, а также комплексов оксида азота с негемовым железом ( $FeSNO$ ,  $g=1,94$ ) [3]. 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) (SIGMA). Кровь инкубировалась с DETC (500 мг/кг) и  $Fe^{2+}$ -цитратом (50 мг  $FeSO_4 \cdot 6H_2O + 250$  мг цитрата натрия  $kg^{-1}$ ) (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].

Данные исследования обрабатывались статистическим методом с использованием t критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты наших исследований выявили, что при холестазах в крови пациентов имеет место нарушение баланса между про- и антиоксидантной системой крови. Последнее проявляется в спектре ЭПР крови увеличением на 47% интенсивности сигнала ЭПР окисленного церулоплазмина, уменьшением интенсивности ЭПР сигнала  $Fe^{3+}$ -трансферрина на 16%, увеличением содержания промоторов свободнорадикального окисления ионов  $Fe^{2+}$  и  $Mn^{2+}$  (таблица).

Таблица. Показатели парамагнитных центров крови больных холестазами

Исследуемые группы	Практически здоровые доноры (контроль)	Больные механической желтухой
<b>Показатели</b>		
$Fe^{3+}$ -трансферрин $g=4,3$	30,0±2,5	25,0±1,8*
Церулоплазмин $g=2,05$	20,0±2,0	32,3±2,5*
$Mn^{2+}$ $g=2,14$	-	11,0±1,5*
$Fe^{2+}$ $g=2,25$	-	34,0±2,5*
$g=2,01$	-	2,5±0,5*
MetHb $g=6,0$	-	12,0±1,2*
NO	16,0±1,2	20,1±1,3*

\* -  $p < 0,05$

Церулоплазмин – антиоксидантный фермент крови, который определяет ее антиокислительные свойства, характеризуется супероксиддисмутазной, пероксидазной и фероксидазной активностью [5,8,10] посредством которой нейтрализует супероксидрадикалы и перекись водорода в крови, а также окисляет ионы железа  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  в плазме и способствует их присоединению к апотрансферрину. В результате

происходит окисление церулоплазмина и снижение содержания активных форм кислорода и их генераторов в крови пациентов. Согласованное действие двух ферментных систем крови (церулоплазмина-трансферрина) способствует предотвращению интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме, активным участником которого являются  $Fe^{2+}$  ионы.

Источником ионов  $Mn^{2+}$  в организме являются инактивированная супероксиддисмутаза и поврежденные мембранные структуры. Таким образом, появление этих ионов в крови является следствием активации процессов перекисного окисления липидов и причиной их дальнейшей интенсификации. Следует отметить, что ионы  $Mn^{2+}$  участвуют также в ингибировании аденилатциклазы [7] и тем самым способствуют инактивации аденорецепторов, о чем свидетельствует выявленный нами в спектре ЭПР крови сигнал с  $g=2,01$  (таблица), характерный для инактивации аденергических структур форменных элементов крови.

Известно, что ионы  $Fe^{2+}$  играют значимую роль в процессах перекисного окисления липидов [2,8,9,11,12] и перегрузка организма железом вызывает серьезные повреждения клеточных структур. Ионы железа катализируют процессы свободнорадикального окисления и образование ОН – радикалов из гидропероксида. Низкомолекулярные комплексы железа являются эффективными промоторами свободнорадикальных реакций и присутствуют в плазме крови пациентов при различных патологических процессах. Свободное железо является постоянным инициатором перекисного окисления липидов, вследствие чего происходит гемолиз эритроцитов, деструкция мембран и повреждение других клеточных элементов крови.

О наличии гемолиза эритроцитов у пациентов с холестазом свидетельствует интенсивный сигнал метгемоглобина, выявленный нами в спектре ЭПР крови (таблица).

Интерес представляют наши данные об изменении содержания свободного оксида азота в крови у больных холестазом. Как следует из результатов наших исследований, при механической желтухе наблюдается резкое увеличение содержания свободного оксида азота (таблица).

Источником усиленного синтеза оксида азота может быть индуцибельная iNOS, усиленная экспрессия которой обусловлена развитием окислительного стресса в организме при холестазах.

В условиях повышенного образования NO и окислительного стресса в организме имеет место образование цитотоксического пероксинитрита, который активно включается в процесс свободнорадикального окисления, способствуя окислению молекул протеинов и ДНК, пероксидному окислению липидов, нарушению течения физиологических процессов в клетках и тканях.

Полученные нами в результате исследования данные позволяют заключить, что в патогенезе холестаза имеет место развитие окислительного стресса, обусловленного интенсификацией свободнорадикальных процессов и истощением защитных антиоксидантных фермен-

тативных систем в организме, что способствует активации процессов перекисного окисления липидов, нарушению целостности клеточных мембран и развитию необратимых повреждений в тканях.

В механизме развития окислительного стресса у больных механической желтухой значимую роль играет снижение активности супероксиддисмутаза, несогласованность работы системы церулоплазмин-трансферрин, сопровождаемая накоплением в плазме крови ионов  $Fe^{2+}$ , являющихся индукторами ПОЛ, а также усиленное образование оксида азота, который в условиях избытка супероксидных анион-радикалов формирует сильнейший цитотоксический агент-пероксинитрит. Предполагается целесообразность включения в комплекс фармакотерапии больных механической желтухой антиоксидантов, хелаторов ионов железа и ингибиторов оксида азота.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Галаган М.Е., Киладзе А.Ф. Реакция динитрозильных комплексов негемового железа с диэтилдитиокарбаматом в крови анестезированных крыс: ее специфическое проявление на физико-химическом и физиологическом уровнях // Биофизика. – 1997. – N 3(42). – С. 687-692.
- 2 Кучу В.С., Асафова Л.П., Маленченко А.Ф. Динамика образования и восстановления метгемоглобина в крови облученных животных. – 1986. – С. 54-55.
- 3 Пулатова М.К., Рихирева Г.Т., Куроптьева З.В., Электронный парамагнитный резонанс в биологии и медицине. – М.: 1989.
- 4 Assimakopoulos S.F., Thomopoulos K.C., Patsoukis N., Georgiou C.D., Scopa C.D., Nikolopoulou V.N., Vagianos C.E. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice // European Journal of Clinical Investigation. – 2006. – N36. – P. 181.
- 5 Frieden E., Ceruloplasmin: a multifunctional metalloprotein of vertebrate plasma. - Metal ions in biological system. – 1981. - P. 117-142.
- 6 Gonzalez-Correa J.A., de la Cruz J.P., Gordillo J., Ureca I., Redondo L., de la Cuesta S.F. Effects of Silymarin MZ-80 on Hepatic Oxidative Stress in Rats with Biliary Obstruction // Pharmacology. – 2002. - N64. – P. 18-27.
- 7 Greengard P., Robinson G.A. Advances in cyclic nucleotide research. – 1981. - vol. 14. - P. 231-236.
8. Gutteridge J.M.C., Antioxidant properties of ceruloplasmin towards iron- and copper-dependent oxygen radical formation // FEBS Lett. – 1983. - vol. 157. - N1. – P. 37-40.
9. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals disease // Biochem. J. – 1984. - vol. 219. - P. 1-14.
10. Lovstad R.A., The protective action of ceruloplasmin on  $Fe^{2+}$ -stimulated lysis of rat erythrocytes // Int. J. Biochem. – 1981. - vol. 13. - P. 221-224.
11. Rece-Evans C., Baysal E., Kontoghiorghes G.J., Flynn D.M., Hoffbrand A.V., Oxidative effects of iron on erythrocytes // Free Rad. Comm. – 1985. - vol. 1. - N1. - P. 55-62.
12. Rosen G.M., Barber M.J., Rauckman E.J., Disruption of erythrocyte membranal organization by superoxide // J. Biol. Chem. – 1983. - vol. 258. - P. 22-25.



## SUMMARY

### OXIDATIVE HOMEOSTASIS OF ORGANISM DURING MECHANICAL JAUNDICE

Asatiani G., Tokhadze L., Gopodze L.

*Department of Surgery N4, Tbilisi State Medical University*

The aim of our research was the study of the intensity of the oxidative homeostasis of the organism during the mechanical jaundice. From the results of our study it follows that during the cholestasis the violation of the balance between pro-and antioxidant blood system takes place in the patient's blood. The latter is manifested in the blood EPR spectrum in the considerable increase (about 47%) of the intensity of the EPR oxidated ceruloplazmin signal, in the decrease of the intensity of the EPR signal Fe<sup>3+</sup> transferin (on 16%), in the increase of the contents of promoters of the free-radical oxidation of ions Fe<sup>2+</sup> and Mn<sup>2+</sup>. As it follows from the results of our researches, the considerable increase of the contents of the free nitrogen oxide is observed during the mechanical jaundice. So it can be concluded, that the intensification of the free-radical processes and the emanation of the protective antioxidant enzyme systems takes place in the organism. Consequently, activation of the peroxide oxidation processes takes place, which disrupts cell membrane integrity and leads to the development of the irreversible tissue injuries.

**Key words:** oxidative homeostasis, mechanical jaundice, ceruloplasmin, transferin.

## РЕЗЮМЕ

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

Асатиани Г.А., Тохадзе Л.Т., Гоподзе Л.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра хирургии №4*

Целью нашего исследования явилось определение характера нарушений окислительного гомеостаза в организме при механической желтухе. Из результатов наших исследований следует, что при холестазах в крови пациентов имеет место нарушение баланса про- и антиоксидантной систем крови. Последнее проявляется в спектре ЭПР крови в увеличении на 47% интенсивности сигнала ЭПР окисленного церулоплазмина, в уменьшении интенсивности ЭПР сигнала Fe<sup>3+</sup>-трансферина на 16%, увеличении содержания промоторов свободнорадикального окисления ионов Fe<sup>2+</sup> и Mn<sup>2+</sup>. Как следует из результатов наших исследований при механической желтухе наблюдается резкое увеличение содержания свободного оксида азота. Таким образом, установлено, что при холестазах в организме происходит интенсификация свободнорадикальных процессов и истощение защитных антиокислительных ферментативных систем, что способствует активации процессов перекисного окисления, нарушению целостности клеточных мембран и развитию необратимых повреждений в тканях.

*Рецензент: д.м.н., проф. Н.А. Антелава*

*Научная публикация*

## ДИНАМИКА ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ

Цинцадзе Д.Г., Хананашвили М.М., Карели Э.А., Имнадзе Е.Д.

*Статья представлена действ. членом АМН Грузии, профессором Г.Л. Бекая*

*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили, Тбилиси*

Социальные условия жизни современного человека часто ставят его в трудноразрешимые ситуации, порождающие эмоциональный стресс. Особое место в нарастающей психоэмоционального стресса принадлежит научно-техническому прогрессу, который характеризуется ростом нервно-психических заболеваний, являющихся результатом отрицательного влияния постоянно меняющихся условий на высшую нервную деятельность. Исходя из этого, для решения биосоциальных проблем решающую роль играет применение модельных методов, пригодных для изучения сложных аналитических систем

[3,4]. Моделирование патологических процессов на животных позволяет оценить значение отдельных структур или биохимических систем в патогенезе заболевания и экспериментально обосновать возможность фармакологической коррекции выявляемых нарушений [5,7].

В литературе имеются данные, согласно которым в условиях свободного выбора у крыс потребление 50-60 мг/кг в сутки 15% раствора этанола сопровождается стадийными поведенческими, нейрофизиологическими и нейрохимическими изменениями [1].

В проведенном нами ранее исследовании [8] изучено потребление этанола крысами в условиях психогенного стресса и роль серотонинергической системы в регуляции выраженности алкогольной мотивации.

Целью данного исследования явилось определение динамики поведения в условиях психогенного стресса на фоне самопринятия этанола.

**Материал и методы.** Опыты проводились на 12-и половозрелых крысах, весом 150-200 гр. До начала опытов, в течение одного месяца, изучалось потребление этанола крысами. С этой целью нами была разработана методика самопринятия алкоголя [8], что позволяло животным по желанию принимать определенное количество 25% этанола. Количество алкоголя регистрировалось каждый день в одно и то же время.

В следующей серии опытов у животных в “стресс-блоке” вырабатывался оборонительный условный рефлекс активного избегания в начале на тон частотой 500 гц, а затем на стук метронома. После раздельного упрочнения двух оборонительных условных рефлексов, происходило их “объединение”, т.е. применение условных сигналов в течение одного опыта. Параллельно регистрировалось количество принятого этанола. Уровень тревожности и страха определялся с помощью проконфликтного теста.

**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе наблюдения животные условно были разделены на две группы: многопьющие и малопьющие крысы. В первой группе были объединены животные, которые в течение одного месяца потребляли более 150 мл этанола, а во второй группе – менее 150 мл (№ 2 – 345 мл; № 5 – 295 мл; № 6 – 254 мл; № 10 – 193 мл; № 4 – 171 мл; № 8 – 113 мл; № 3 – 95 мл; № 1 – 72 мл; № 7 – 52 мл; № 9 – 50 мл; № 11 – 38 мл; № 12 – 30 мл).

На втором этапе, в процессе раздельной выработки первого и второго оборонительного условного рефлекса, принятое количество этанола многопьющими крысами резко снизилось (№ 2 – до 210 мл; № 6 – до 160 мл; № 4 – до 85 мл и т. д.). Таким образом, все многопьющие крысы превратились в малопьющих.

Динамика принятия этанола у малопьющих крыс менялась в противоположную сторону: все малопьющие крысы, за исключением одного животного (№ 11), превратились в многопьющих (№ 8 – 269 мл; № 3 – 195 мл; № 1 – 210 мл и т. д.).

На этапе объединения двух оборонительных условных рефлексов в “стресс-боксе”, наблюдаемая динамика сохранилась, т.е. многопьющие крысы продолжали потреблять этанол, но гораздо в меньшем количестве, чем на

первом и втором этапах, а у малопьющих крыс сохранялась тенденция увеличения потребления этанола. Исключением являлась крыса № 7, которая до начала опытов была малопьющей, а в процессе выработки и объединения двух оборонительных условных рефлексов, стала принимать еще меньшее количество этанола (№ 7 – 35 мл).

Интересные данные получены по поведенческим показателям. У многопьющих крыс в процессе выработки первого оборонительного условного рефлекса активного избегания, средняя продолжительность горизонтальных стоек равнялась 6 сек, а на фоне выработки второго оборонительного условного рефлекса увеличилась до 15 сек., в процессе объединения двух оборонительных условных рефлексов снизилась до 9 сек.

Такая же динамика наблюдалась при регистрации межсигнальных переходов и груминга. Что касается вертикальных стоек, то их средняя продолжительность поэтапно увеличивалась.

У малопьющих крыс средняя продолжительность горизонтальных и вертикальных стоек на фоне выработки второго оборонительного условного рефлекса резко уменьшилась, а на фоне объединения двух оборонительных условных рефлексов также резко увеличилась. Среднее количество межсигнальных переходов в вышеупомянутой последовательности не претерпевало каких-либо изменений, однако продолжительность груминга снизилась.

Изучение эмоционального поведения крыс с помощью “проконфликтного теста” выявило, что у многопьющих животных количество наказуемых актов питьевого поведения, определяющее степень конфликта между пищевой мотивацией и аверсивным раздражителем, резко снизилось как на фоне раздельной выработки двух оборонительных условных рефлексов, так и в процессе их объединения, указывая на усиление реакции страха. У малопьющих крыс эмоциональное напряжение в одной группе крыс изменилось волнообразно: вначале увеличилось и к концу “объединения” условных рефлексов возвратилось к фоновому показателю. Во второй группе эмоциональное напряжение поэтапно снизилось.

Согласно литературным данным, в формировании алкогольной мотивации определенную роль играет серотонинергическая система [1], уровень концентрации серотонина в гипоталамусе. Превращение многопьющих крыс в малопьющих и наоборот следует объяснить влиянием того количества этанола, которое накапливается на первом этапе, т.е. до начала опытов в “стресс боксе”, в условиях психогенного стресса и определяет как общее поведение животных, так и их расположенность к алкоголю.

Что касается общего поведения животных, то в услови-

ях психогенного стресса на фоне алкоголизации выявлены поведенческие реакции в виде вертикальных и горизонтальных стоек, межсигнальных переходов и груминга, которые рассматриваются как саморегулирующее поведение, направленное на повышение устойчивости организма, для функционирования мозга в неблагоприятных условиях. Анализ поведенческих характеристик показал, что в зависимости от потребления алкоголя, меняется как соотношение между поведенческими реакциями, так и общее эмоциональное напряжение. Последнее резко увеличивается на втором этапе, и также резко уменьшается на третьем, т.е. на фоне “объединения” двух оборонительных условных рефлексов активного избегания (исключение составляет длительность вертикальных стоек на фоне “объединения”). Соответственно, уменьшается потребление этанола крысами, что в определенной мере противоречит некоторым литературным данным, согласно которым в стрессовой ситуации имеет место достоверное увеличение потребления алкоголя [2,6]. В нашем случае, очевидно, что суммарное количество потребленного алкоголя пьющими крысами на всех этапах, в определенной степени, способствовало нейтрализации стрессовых эффектов. Иначе, “пьющие” крысы стали гораздо бесстрашными при работе в “стресс-боксе” и, несмотря на ослабление эмоционального напряжения под действием алкоголя, снимается страх, тревога. Тем самым подавляется отрицательное эмоциональное состояние и животные проявляют тот уровень самозащитной мотивации, который необходим для сохранения высокого уровня адекватной адаптационной реакции. Основание для такого рода суждений дают полученные результаты в “стресс-боксе” в процессе “объединения”, когда в течение последних двух недель, по сравнению с первыми двумя, наблюдалось увеличение количества положительных ответов от 25-30% до 40-70%.

Что касается изучения поведения животных “проконфликтным тестом”, у пьющих крыс наблюдается уменьшение количества наказуемых глотков, что указывает на увеличение эмоционального напряжения, имеет положительное значение и служит оптимизации деятельности мозга.

Анализ поведенческих показателей у непьющих крыс показал иной результат: параллельно с увеличением потребления алкоголя, на втором этапе наблюдалось уменьшение продолжительности вертикальных и горизонтальных стоек, а на фоне “объединения” эти показатели увеличились в 2,5 раза. По межсигнальным переходам эмоциональное напряжение животных не меняется, продолжительность груминга на втором и третьем этапах резко уменьшается. Очевидно, у непьющих крыс вышеописанные саморегулирующие процессы все-таки не обеспечивают оптимального уровня самозащитной мотивации, что и проявляется в “стресс-боксе”

в процессе “объединения” в низком уровне адекватных ответов по сравнению с пьющими крысами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буров Ю., Майский В. Методологические проблемы моделирования алкоголизма и изыскания средств его профилактики и лечения. // В кн.: Методологические вопросы современной фармакологии. – М.: 1985. – С. 50–57.
2. Кудрявцева Н.Н., Мадорская И.А., Вахштановская И.В. Влияние эмоционального состояния животных на потребление этанола в условиях свободного выбора // Ж. ВНД. – 1990. – vol. 140; - N3. – С. 502-507.
3. Хананашвили М.М. Биологически положительный и отрицательный психогенный (информационный) стресс. Дезрегуляторная патология. – М.: Медицина. – 2000.
4. Хананашвили М.М. Теоритические предпосылки возникновения и развития проблемы стресса. Чтения им. А. Д. Сперанского // Сб. научн. трудов. – М.: 1998.
5. Цинцадзе Д.Г., Карели Э.Л., Хананашвили М.М., Имнадзе Л.Д. Влияние амиридина и мексидола на коррекцию поведения крыс в “стерс-боксе” // П объедин. конф. “Эксперимент и клиническая медицина. - Сборник трудов. – 2001. - N5-6. - С. 101-103.
6. Aalto I., Kiiianmaa K. Alcohol. In: Kho International Inc. - Painted in the U.S.A. – 1984. - vol. I. – P. 77–79.
7. Khananashvili M., Tsintsadze D., Kareli E., Imnadze E. Comparative analysis of Amiridin and Plaferon influence on the psychogenic stress in the rats // Bulletin of the Georgian Academy of Sciences. – 2002. – vol. 165. – N2. - P. 346-348.
8. Tsintsadze D., Kareli E., Chkubianishvili L., Gogoberidze M., Khananashvili M., Imnadze E., Abashidze N., Pkhakadze L. Alcohol motivation in the rats under psychogenic stress conditions // Bulletin of Georgian Ac. of Scien. – 2004. – vol. 169. – N3. - P. 567-569.

## SUMMARY

### DYNAMICS OF RAT BEHAVIOR IN CONDITIONS OF PSYCHOGENIC STRESS DURING ALCOHOLIC MOTIVATION

**Tsintsadze D., Khananashvili M., Kareli E., Imnadze E.**

*I. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences*

The goal of the work was to study behavior of rats in conditions of psychogenic stress on the background of ethanol intake.

Experiments were carried out on 12 mature white rats weighing 150-200g. Before the beginning of the experiments during one month rats with high and low ethanol intake have been identified. Conditioned reflexes of active avoidance of the tone of 500 Hz and metronome knock using defensive method were elaborated in the next series of the experiments in the “stress box”. At the same time behavioral characteristics (horizontal and vertical standings, intrasignal passages, grooming) were studied. It is interesting to note that in the process of separate elaboration of conditioned defensive reflexes as well as against the background of their “combination” much drinking rats became little drinking ones, and vice versa. General behavior of the animals also changed. A mean duration of horizontal standings intrasignal passages and grooming increased at the stages one and two, while they decrease at the stage three. As to vertical standings, their mean

duration increased stage by stage. A mean duration of horizontal and vertical standings in little drinking rats decreased at the stages one and two, while dramatically increased at the stage three. All these behavioral reactions are considered to be self-regulating behavior, directed to the increase of organism resistance for the functioning of the brain in conditions of psychogenic stress.

**Key words:** psychogenic stress, active avoidance, ethanol intake, rats.

## РЕЗЮМЕ

### ДИНАМИКА ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ

Цинцадзе Д.Г., Хананашвили М.М., Карели Э.А., Иманадзе Е.Д.

*Институт физиологии им. И.С. Берташвили, Тбилиси*

Целью данного исследования явилось определение динамики поведения в условиях психогенного стресса на фоне самопринятия этанола.

Опыты проводились на 12-и половозрелых белых крысах, весом 150-200 гр. До начала опытов в течение одного месяца были выявлены многопьющие и малопьющие крысы. В следующих сериях опытов, с использованием оборонительной методики в “стресс-боксе” вырабатывали условные рефлексы активного избегания на тон частотой 500 гц и на стук метронома. Параллельно изучались поведенческие характеристики (горизонтальные и вертикальные стойки, межсигнальные переходы и груминг). Интересно, что в процессе как отдельной выработки условных оборонительных рефлексов, так и на фоне их “объединения”, многопьющие крысы превратились в малопьющих и наоборот. Изменилось и общее поведение животных. Средняя продолжительность горизонтальных стоек, межсигнальных переходов и груминга на I и II этапах увеличивалась, а на III этапе уменьшалась. Что касается вертикальных стоек, то их средняя продолжительность поэтапно увеличивалась. У малопьющих крыс средняя продолжительность горизонтальных и вертикальных стоек на I и II этапах уменьшалась, а на III этапе резко увеличивалась. Все эти поведенческие реакции нами рассматриваются, как саморегулирующее поведение, направленное на повышение устойчивости организма для функционирования мозга в условиях психогенного стресса.

*Научная публикация*

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ПОРОШКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Гедеванишвили М.Д., Сихарулидзе И.С., Гогитидзе Н.М.

*Институт фармакохимии АН Грузии, Тбилиси*

Применение измельченных частей лекарственных растений - порошков листьев наперстянки, корня ревеня, а в последнее время и мелкодисперсных порошков корней и корневищ валерианы и некоторых других растений (фармацевтическая фирма Solgar Laboratories, Leonia, NJ, USA) имеет давнюю историю. Очевидно, что возможность разработки “нативных” лекарственных форм, т.е. мелкодисперсных порошков лекарственных растений вообще, связана с вопросами эффек-

тивности извлечения действующих начал из такого материала в пищеварительном канале, равно как и со степенью их всасываемости и биодоступности, обеспечивающей системные фармакодинамические проявления [8].

Целью данного исследования явилось определение эффективности извлечения действующих начал из нативных мелкодисперсных порошков красавки (*Atropa*

Belladonna), и пустырника (*Leonurus Cardiaca*) в пищеварительном канале.

Принцип сравнительной фармакологической оценки заключался в регистрации четко выраженных проявлений дозозависимой нейротоксичности мелкодисперсных порошков (соответственно НПБ и НПП) и официальных густых экстрактов (ГЭ) тех же растений [3].

**Материал и методы.** В эксперименте были использованы рандомбредные мыши альбиносы весом 26-30 граммов, в группах по 4-6 животных обоего пола на каждую дозу. В первой серии экспериментов густой экстракт белладонны (ГЭБ) вводили однократно внутривентриально в виде 0,2-0,3 мл водного раствора в дозах 0,3-3,0 г/кг (I группа); в параллельной группе мышей вводили тот же экстракт зондом в пищевод (“перорально”) в диапазоне доз 1,0-10,0 г/кг в виде 0,3-0,5 мл водного раствора (II группа); III группе также зондом вводили нативный порошок белладонны (НПБ) в дозах 3,0-5,0 г/кг в виде 0,5-1,0 мл 7% суспензии в 1% крахмале; и, наконец, контрольной группе, для сравнения, внутривентриально вводили атропина сульфат в дозах до 0,2 мг/кг. В отдельной группе мышей изучали антагонистическое взаимодействие НПБ в дозах 2,5-5,0 мг/кг и прозерина в дозах 0,15-0,3 и 0,6 мг/кг внутривентриально (V группа). Специфическое нейротоксическое действие изучаемых препаратов оценивали по критериям Ирвина, используемым для биологической оценки нейротропных веществ [10], а антагонистическое взаимодействие НПБ и прозерина – по ослаблению или исчезновению характерных симптомов токсического действия препаратов.

Во второй серии экспериментов сравнивали депрессивное (“седативное”) действие мелкодисперсного порошка пустырника (НПП) с активностью “нативного” порошка валерианы (НПВ) и соответствующего густого экстракта. Ввиду того, что четкое определение седативного действия на мышцах невозможно, биодоступность и характерные проявления специфического действия исследуемых препаратов определяли по центральным нейротоксическим эффектам и по срокам их обнаружения, а также по действию на продолжительность барбитуратного сна у мышей [1]. С этой целью мышам зондом в пищевод вводили НПП в дозах 70; 170; 350 и 3500 мг/кг в виде крахмальной суспензии в объемах от 0,25 до 1,0 мл. Контрольным мышам вводили 1% крахмальную основу в объеме 1,0 мл с целью исключения ее влияния на картину интоксикации. Во второй группе мышей спустя 60 мин после введения различных доз НПП (по 8 мышей на каждую дозу), внутривентриально вводили нембутал в дозе 30 мг/кг и регистрировали момент засыпания и пробуждения каждого животного; в этой же группе мышей 8-и животным зондом ввели смесь равных частей НПВ и НПП по 30 мг/кг, т.е. в дозах, которые независимо существенно не влияют на длительность нембуталового сна.

**Результаты и их обсуждение.** Серия 1. Нейротоксические явления отчетливо были выражены в диапазоне доз ГЭБ, составивших 1,0-1,5 г/кг внутривентриально и 7,0-10,0 г/кг перорально. Среди них, в первую очередь, экзофтальм и мидриаз, а также признаки общего возбуждения ЦНС, равно как и повышенная спонтанная активность, резкая реакция (вздрагивание) на прикосновение и звуковое раздражение, учащенное дыхание и т.п., которые сформировались отчетливо спустя 5-10 мин. после в/б инъекции. Явления общего возбуждения сменялись состоянием общей депрессии спустя 15-20 мин., однако мидриаз и экзофтальм наблюдались еще в течение 2-3-х часов. Аналогичные по существу признаки холинолитического действия проявлялись и в случае в/б инъекции атропина в пределах доз до 0,2 мг/кг. Суспензия НПБ вызвала ясно выраженные, характерные для алкалоидов красавки, нейротоксические симптомы спустя 20-30 мин. после перорального введения в дозах 2,5-3,0-3,5-5,0 г/кг, очевидно в результате холинолитического действия. В условиях перорального введения, ГЭБ вызывал данные явления в диапазоне доз 5,0-7,0 г/кг. Следовательно, НПБ оказался примерно вдвое активнее (в весовом выражении) по сравнению с ГЭБ. Об эффективности абсорбции алкалоидов из НПБ можно было судить по антагонистическому взаимодействию с прозеринном (V группа). В результате в/б введения 0,3 мг/кг прозерина в течение 2-3 мин. развились атаксия, дрожание и, периодически – тонические судороги. Из периферических симптомов наиболее четко была выражена сильная диаррея вплоть до слизистых отделяемых из кишечника. Прозерин в дозе 0,15 мг/кг практически действовал также, как и в дозе 0,3 мг/кг, однако вышеописанные центральные явления были выражены слабее, но диаррея определялась у всех мышей. Указанные сублетальные дозы прозерина были введены мышам спустя 45-50 мин. вслед за максимальной дозой (5,0 г/кг) НПБ. В результате введения прозерина в обоих случаях мыши быстро выходили из состояния депрессии, вызванной НПБ, становились подвижными, реагировали на раздражение, экзофтальм и мидриаз исчезали.

Серия 2. В результате введения НПП, спустя уже 15-20 мин., проявлялись симптомы общего возбуждения ЦНС: повышенная пугливость при прикосновении и звуковом раздражении, приступообразный стереотипный бег по кругу и прыжки, агрессивность; явления возбуждения ЦНС спустя 10-15 мин. постепенно сменялись симптомами депрессии, которые ослабевали к 5-му часу после введения. О седативных свойствах НПП дает определенное представление эксперимент с потенцированием барбитуратного сна. Из испытанных 3-х доз НПП наиболее эффективной по критерию продления сна оказалась “пороговая” токсическая доза 70 мг/кг. Максимальное увеличение длительности нембуталового сна наблюдалось при введении в желудок смеси НПП и НПВ в дозах,

которые независимо существенно не влияли на длительность сна (по 30 мг/кг), т.е. в данном случае, име-

ло место ясно выраженное взаимное потенцирование фармакологического эффекта (таблица).

Таблица. Влияние мелкодисперсного порошка пустырника на продолжительность барбитуратного сна у мышей

Нембутал в/б 30 мг/кг	НПП п/о и нембутал в/б			НПВ п/о	НПП+НПВ
	70 мг/кг	170 мг/кг	350 мг/кг	30 мг/кг	30 +30 мг/кг
81 : 8*	193 : 8	117 : 8	91 : 8	86 : 6	322 : 8
Продолжительность сна, $\Sigma$ 10,12±3,35	24,1±2,3** (p<0,01)	17,2±3,4 (p<0,01)	11,38±3,1*** (p>0,05)	14,7±0,9 (p>0,05)	40,25±1.4 (p<0,01)
Продолжительность сна, %	+140	+60	0	+50	+300

\* - продолжительность сна в мин/число мышей; \*\* - сравнительно с продолжительностью нембуталового сна; \*\*\* - эффект возбуждающего влияния повышенной дозы НПП

Результаты экспериментов свидетельствуют, что у мелкодисперсного порошка НПП, также как и у НПВ сохранены фармакологические свойства, характерные для активных ингредиентов пустырника и валерианы [4,5,9]. Парадоксальная начальная фаза возбуждения у животных, по-видимому, характерна для "седативных трав", как это хорошо известно, в отношении валерианы [9]. Поведенческий, неврологический и автономные профили поведения и состояние животных, окончательно формирующиеся под влиянием НПП, типичны для веществ, обладающих седативными свойствами [2,10]. Судя по характерной симптоматике, активные вещества НПП всасываются из кишечника достаточно эффективно, причем НПП по фармакологической активности (т.е. по способности вызывать депрессию ЦНС) не уступает ГЭВ. Относительно определения дозы НПП, рекомендуемой для применения в медицинской практике, следует принять во внимание, что объективный фармакотерапевтический эффект в случае применения водных вытяжек валерианы обнаруживается при условии использования доз, соответствующих 5-10 граммам высушенного сырья в сутки, что согласуется с данными других авторов [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: 1963. - 149 с.
2. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: "Медицина". - 1974. - 141 с.
3. Государственная Фармакопея СССР. - X изд. - 702-706; ФС 42-0586
4. Збуржинский В.К. Исследование седативного действия валерианы // Фармакология и токсикология. - 1964. - т. 27. - N3. - С. 301-304.
5. Кемпинскас В. К вопросу о действии валерианы // Фармакология и токсикология 1964. - том 27. - N3. - С. 301-304.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: "Новая волна". - 2005. - С. 86-87.

7. Kemertelidze E.P., Iavitch P.A. et al. A model extraction of biologically active ingredients of microdispersed Valeriana powder by means of buffered solutions // Georgian Chemical J. - 2004. - vol. 4. - N4. - P. 352-56.

8. Sollman T. Pharmacology and its application to Therapeutics and Toxicology // Saunders. - Philadelphia: 1957. - P. 1535.

9. Turner R.A. Screening methods in Pharmacology // Academic Press. - N.Y.: 1965. - P. 27-34.

#### SUMMARY

#### TOXICOLOGICAL APPROACH TO EVALUATION OF BIOAVAILABILITY OF POWDERED MEDICINAL HERBS

Gedevanishvili M., Sikharulidze I., Gogitidze N.

Institute of Pharmacochimistry, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Neurotoxicity manifestations related to the extraction of active ingredients from "natural" powdered *Atropa belladonna* (NPB) and *Leonurus cardiaca* (NPL) in gastrointestinal tract and respectively of their bioavailability were studied in mice. The symptoms were compared with action of approved officinal extracts. In response to orally administered NPB suspension mice displayed well-defined symptoms of typical cholinolytic appearance. On p.o. administration NPB appeared approximately twice as active as officinal concentrated extract. Sequential administration of NPB and of neostigmine eliminated CNS toxicity confirming the bioavailability and notable cholinolytic activity of NPB. Behavioral, neurological and autonomic profiles developed in response to elevated p.o. doses of NPL were typical of sedative - hypnotic drugs, while maximum prolongation of barbiturate- induced sleep was achieved when "no-effect" doses of NPL and powdered valerian root suspensions were administered concurrently, demonstrating mutual potentiation of specific activity of these natural (non-processed) powders, and respectively excellent bioavailability of their active principles.

**Key words:** powdered herbs, belladonna, leonurus, bioavailability, neurotoxicity, specific activity.

## РЕЗЮМЕ

### ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ ПО- РОШКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Гедеванишвили М.Д., Сихарулидзе И.С., Гогитидзе Н.М.

*Институт фармакохимии АН Грузии, Тбилиси*

Изучалась эффективность извлечения действующих начал из нативных мелкодисперсных порошков красавки (НПБ) и пустырника (НПП) в пищеварительном канале. Суспензия НПБ вызывает характерные для алкалоидов красавки симптомы холинолитического действия и оказалась примерно

вдвое активнее по сравнению с перорально вводимым густым экстрактом белладонны. В условиях последовательного введения НПБ и прозерина проявилось их взаимоисключающее действие на ЦНС, также свидетельствующее о биодоступности и достаточно высокой холинолитической активности НПБ. Поведенческий, неврологический и автономный профили поведения, формирующиеся под влиянием повышенных доз НПП оказались типичными для веществ, обладающих седативными свойствами. Максимальное увеличение длительности нембуталового сна наблюдалось при введении в желудок смеси НПП и порошка валерианы в “нетоксических” дозах, т.е. в данном случае, имеет место отчетливо выраженное взаимное потенцирование седативного эффекта.

*Рецензент: д.м.н., проф. В.И. Вачнадзе*

*Научная публикация*

## НОВЫЙ РАСТВОР ДЛЯ КОНСЕРВАЦИИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ОРГАНОВ

Каландаришвили К.Г., Сарджвеладзе Н.М., Чикобава Л.Л., Какабадзе З.Ш.

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра клинической анатомии*

В последнее время в лечении ряда заболеваний все большее применение находят методы трансплантации органов и тканей. Одной из проблем, стоящих перед трансплантацией является консервация донорского материала с момента его изъятия до момента трансплантации в организм реципиента. Разрешить эту проблему частично позволяют методы трансплантации органов живого донора, которые на сегодняшний день достаточно широко применяются в клинической практике трансплантации парных органов, в частности пересадки почки [4]. Что касается пересадки непарных органов, в данном случае, ситуация представляется более сложной ввиду того, что используется трупный материал, хотя на сегодняшний день уже проводятся успешные операции по пересадке доли печени от родственного донора [3].

Исследования, проведенные на кафедре клинической анатомии Грузинской государственной медицинской академии показали, что в качестве трансплантата могут быть использованы микрофрагменты ткани печени, помещенные в биоконтейнер Какабадзе (авторское сви-

детельства № 1190, выдан 04.03.96 Сак. патентом Грузии), который представляет собой демукозированный сегмент тонкой кишки на питающей ножке [6,8]. Преимуществом данного метода считается, что, в отличие от клеточной трансплантации [7], в микрофрагментах ткани печени сохраняются весь клеточный спектр и матрикс, обеспечивающие связи между отдельными клетками, кроме того, он позволяет трансплантировать в организм реципиента достаточное количество трансплантата и из одного донорского органа получать трансплантат для нескольких реципиентов.

Следует отметить, что консервация клеток и целых микрофрагментов представляется более легкой задачей, чем консервация органа в целом ввиду того, что значительно облегчен доступ консерванта к внутренним клеткам микрофрагмента, по сравнению с доступом к внутренним клеткам целого органа. На базе природных сахаросодержащих веществ нами разработан консервант, позволяющий сохранить половину клеток микрофрагментов ткани печени в жизнеспособном состоянии в течение пяти суток, тогда как употребляемый для консерва-

ции раствор Висконсинского университета обеспечивает пригодность донорской печени для трансплантации только в течение 24-х часов [2].

**Материал и методы.** В качестве исследуемого материала нами выбраны микрофрагменты ткани печени белых лабораторных крыс. Лапаротомия проводилась под эфиромасочным наркозом с соблюдением всех условий асептики. После перевязки воротной вены, печеночной вены, печеночной артерии и желчного протока производилось удаление печени. Микрофрагменты ткани печени готовились тремя методами механической микродиссекции: диссекции скальпелем, продавливанием печени через мелкоячеистое сито и продавливанием ее через мелкопористую ткань. Линейные размеры микрофрагментов во всех случаях не превышали 1 мм. Нами введено понятие фактора травматичности - А, которое определяется как отношение числа жизнеспособных гепатоцитов к их общему количеству после микродиссекции [9].

Жизнеспособность гепатоцитов в различные сроки консервации определялась с помощью суправитальной окраски отпечатков микрофрагментов печени методом непрямой флюоресценции. Применялся флюорохром акридин оранж, разведенный в пропорции 1:10000. Одновременно проводились гистохимические методы исследования гепатоцитов.

На ранних стадиях некроза клеток деполимеризация ДНК проявлялась в изменении окраски в пределах зеленого и желтого [5]. Обнаруживались три типа гепатоцитов: жизнеспособные, нежизнеспособные и гепатоциты в состоянии апоптоза. Последнее рассматривалось нами как некое пограничное состояние для гепатоцитов, которые в соответствующих условиях могут перейти в жизнеспособное состояние. Подсчет количества всех трех типов гепатоцитов производился в поле зрения люминесцентного микроскопа не менее пяти раз в каждой мазке. За основу нами принималось усредненное значение. Разброс значений не превышал 2%. Параллельно проводились цитоморфологические исследования отпечатков микрофрагментов ткани печени (окраска по Паппенгейму), в результате чего выявлялось внутриклеточное содержание гликогена в мазках, обработанных PAS реакцией [1, 10].

После микродиссекции микрофрагменты ткани печени помещались в различные среды (воздух, физиологический раствор, раствор Рингера, сыворотка крупного рогатого скота, среда Игла с глютамином, среда 199 и, разработанный нами, на базе природных сахаросодержащих веществ, консервант). Исследовалась динамика процессов, происходящих в консервируемых микрофрагментах ткани печени путем определения процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов в раз-

личные сроки консервации. На базе экспериментальных данных нами разработана полуэмпирическая математическая модель оценки процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов в микрофрагментах ткани печени, помещенных в различные среды. Математическая модель дает возможность четко оценить сроки консервации микрофрагментов ткани печени в той или иной среде.

**Результаты и их обсуждение.** Сравнение методов микродиссекции показало, что при механической диссекции процентное содержание поврежденных, а следовательно, нежизнеспособных гепатоцитов составляет 27–30%, при продавливании печени через мелкоячеистое сито – 23–28%, а при продавливании печени через мелкопористую ткань – 15–20%. То есть в последнем случае жизнеспособность сохраняют 80–85% гепатоцитов. Естественно, что в дальнейших наших экспериментах за базовый был выбран метод продавливания микрофрагментов ткани печени через мелкопористую ткань. Размер пор не превышал 1 мм.

Исследования жизнеспособности гепатоцитов в микрофрагментах ткани печени, содержащихся на воздухе показали, что спустя час после микродиссекции 96% гепатоцитов гибнет, и лишь 4% сохраняет свою жизнеспособность в течение 12-и часов. При содержании микрофрагментов ткани печени в физиологическом растворе, за тот же период погибает только 28% гепатоцитов, а 62% сохраняют свою жизнеспособность. На рис. 1 представлены графики зависимости процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов, помещенных в раствор Рингера (кривая 1), среду Игла (кривая 2) и среду 199 (кривая 3), от времени, прошедшего после микродиссекции.

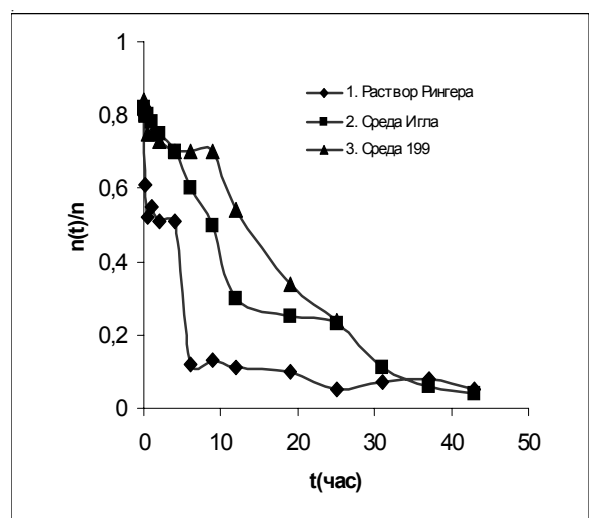


Рис. 1. Динамика изменения процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов в зависимости от времени содержания в различных средах



Из графиков видно, что в микрофрагментах ткани печени, помещенных в раствор Рингера, половина гепатоцитов теряет свою жизнеспособность спустя 1 час после микродиссекции. В среде 199 и среде Игла 50% гепатоцитов сохраняют свою жизнеспособность в течение примерно 10-и часов. Во всех трех случаях процентное содержание жизнеспособных гепатоцитов не превышает 5% после 40 часов содержания в вышеуказанных средах. Добавка в среды сыворотки крупного рогатого скота способна незначительно увеличить 50% барьер. Исследования на внутриклеточное содержание гликогена показало, что во всех вышеперечисленных случаях его запасы были исчерпаны в течение одного часа.

Как уже было отмечено выше, нами был разработан консервант на базе природных сахаросодержащих веществ. Результаты исследований процентного содержания жизнеспособных и нежизнеспособных гепатоцитов, а также гепатоцитов, находящихся в состоянии апоптоза, в зависимости от времени содержания в консерванте приведены на рис.2.

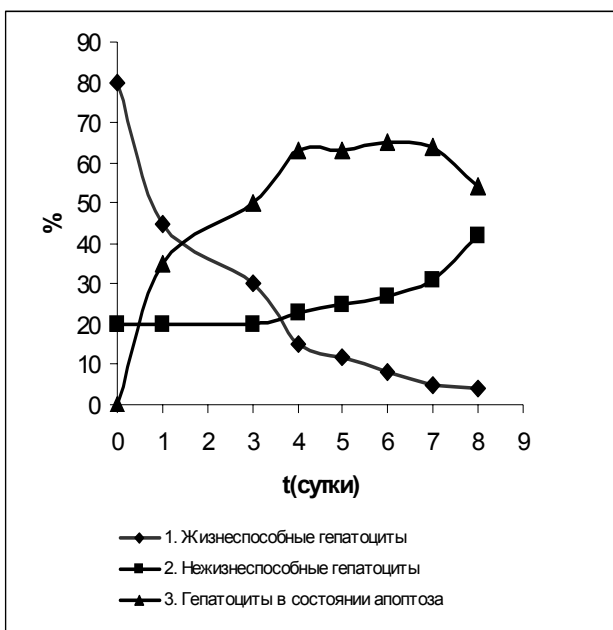


Рис.2. Динамика процессов в консерванте на базе природных сахаросодержащих веществ

Кривая 1 (рис. 2) показывает убывание процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов в зависимости от времени, прошедшего после микродиссекции. На том же рисунке приведен характер изменения процентного содержания нежизнеспособных гепатоцитов (кривая 2) и гепатоцитов, находящихся в состоянии апоптоза (кривая 3) в зависимости от времени. Анализируя данные, приведенные на графиках, следует заключить, что первые четверо суток убывание процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов происходит, в основном, за счет их перехода в состояние апоптоза,

процентное содержание нежизнеспособных гепатоцитов практически остается таким же, как в момент микродиссекции. Увеличение процентного содержания нежизнеспособных гепатоцитов начинается только лишь с четвертых суток. Из приведенных графиков явствует, что 50% гепатоцитов сохраняют свою жизнеспособность в течение, по крайней мере, одних суток. Если половина находящихся в состоянии апоптоза гепатоцитов при помещении их в соответствующую среду (например, при трансплантации), восстановит свою жизнеспособность, то 50% барьер увеличится до 4,5 суток.

Следует отметить, что на первые сутки наблюдаются в некоторых гепатоцитах гипертрофия ядрышек и небольшое число деформированных и поврежденных гепатоцитов; содержание гликогена в гепатоцитах обнаруживается в виде диффузной окраски. На третьи сутки наблюдается клеточный полиморфизм, существенно увеличивается количество голых ядер, однако обнаруживаются нормальные, полноценные с морфологической точки зрения гепатоциты. На четвертые сутки содержание гликогена в гепатоцитах проявляется в виде диффузной окраски. На шестые сутки наряду с гепатоцитами с дистрофическими изменениями встречаются и нормальные. Отмечается сильная гипертрофия ядрышек. Окраска на гликоген диффузная. Седьмые и восьмые сутки показали убывание гликогена в гепатоцитах.

Особым преимуществом предложенного нами раствора является его свойство при консервации сохранять дольковое и балочное строение микрофрагментов ткани печени.

На основании полученных экспериментальных данных нами предложена полуэмпирическая математическая модель, отражающая процесс убывания процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов микрофрагментов ткани печени в зависимости от времени содержания в той или иной среде. Эксперименты показали, что во всех случаях процесс происходит по экспоненциальному закону и может быть аппроксимирован формулой:

$$n(t)/n = A \exp(-t/T),$$

где  $n(t)$  – количество гепатоцитов, сохранивших свою жизнеспособность в течение времени  $t$  содержания в консерванте,  $n$  – общее число гепатоцитов,  $n(t)/n \times 100$  – процентное содержание гепатоцитов в микрофрагментах ткани печени, сохранивших свою жизнеспособность в течение времени  $t$ ,  $A$  – фактор травматичности микродиссекции, который представляет собой отношение количества неповрежденных в процессе микродиссекции гепатоцитов к их общему числу. Параметр  $T$  является характеристикой конкретной среды. Чем больше  $T$ , тем более длительное время могут быть законсервированы в данной среде микрофрагменты ткани печени.

На рис.3 (кривая 1) представлены рассчитанная по формуле кривая убывания процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов и экспериментальные данные для микрофрагментов ткани печени, помещенных в разработанный нами консервант.

Из графика 2 явствует, что расчетные данные хорошо согласуются с экспериментальными. Кривая 2 (рис. 3) рассчитана для того случая, если половина гепатоцитов, находящихся в состоянии апоптоза, восстановит свою жизнеспособность после трансплантации.

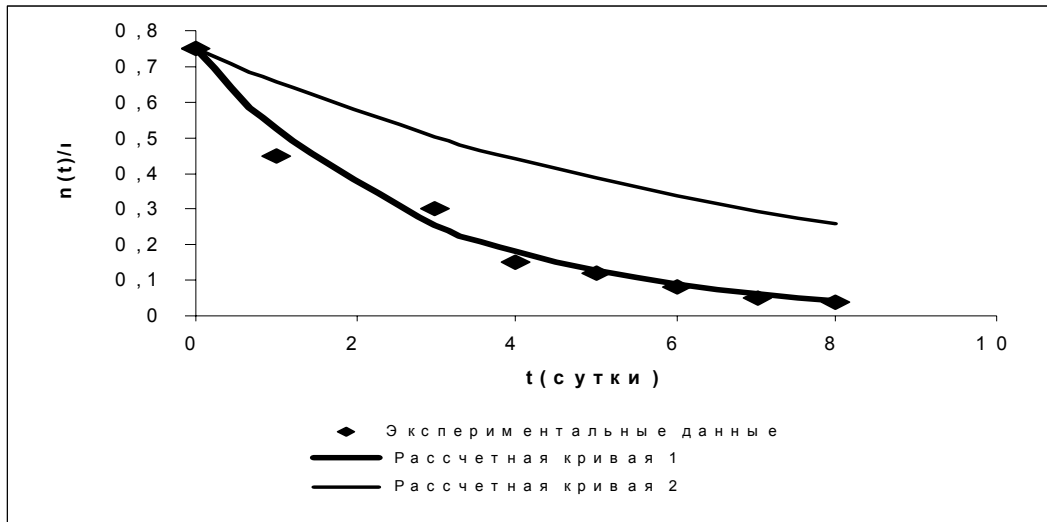


Рис. 3. Расчетные кривые в соответствии с полуэмпирической математической моделью

Удобно ввести величину  $T(1/2) = T \ln 2 = 0,693 T$ , характеризующую время, в течение которого процентное со-

держание жизнеспособных гепатоцитов уменьшается в 2 раза, то есть ровно наполовину (таблица).

Таблица. Величины T и T(1/2) для различных сред

Среда	T час	T(1/2) час
физиологический раствор	6,0	4,2
раствор Рингера	6,5	4,5
среда Игла	16,0	11,1
среда 199	24,0	16,6
разработанный нами консервант	67,0	46,4

Если предположить, что половина гепатоцитов, находящихся в состоянии апоптоза, после трансплантации восстановит свою жизнеспособность, то величина T возрастет до 180-и часов, и, соответственно, параметр T(1/2) станет равным 125-и часам. Последнее указывает на то, что трансплантат при консервации в разработанном нами растворе сохраняет пригодность для трансплантации, по крайней мере, в течение 3-х суток. Исследования внутриклеточного содержания гликогена показали, что во всех использованных нами средах его запасы были исчерпаны в течение одного часа. В случае же разработанного нами консерванта гликоген внутри клеток содержится 7-8 суток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф. Диагностическая цитохимия гемобластов. – Киев: “Наукова дунка”. - 1978.
2. Балзер Р.О. Консервация печени // Русский медицинский журнал Р.М.Ж. – 1996. - том 4. - N2.
3. Константинов Р.А., Готье С.В., Цирульникова О.М., Фи-

- лин А.В., Ким Э.Ф. Трансплантация правой доли печени от родственного донора // Хирургия. - 2004. - N8. – С. 7-12.
4. Томилина Н.А., Балакиев Э.М., Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2001. - N3-4. - С. 65-75.
5. Хейхоу Ф.Г., Кваглин Д. Гематологическая цитохимия. – М.: “Медицина”. - 1983.
6. Berishvili E., Liponava E., Kochlavashvili N., Kalandarishvili K., Benashvili L., Gupta S. and Kakabadze Z. Heterotopic auxiliary liver in an isolated and vascularized segment of small intestine in rats // Transplantation. – 2003. - vol.75. – N11. – P. 1827-1832.
7. Demetriou A.A., Whiting J., Levenson S.M. et al. New method of hepatocyte transplantation and extracorporeal liver support // Ann. Surg. - 1986. - N204. – P. 258-71.
8. Joseph B., Berishvili E., Benten D., Kumaran V., Liponava E., Bhargava K., Palesto C., Kakabadze Z., Gupta S. Isolated small intestinal segments support auxiliary livers with maintenance of hepatic function // Nature Medicine. – 2004. - vol. 10. - N7. - P. 749-753.
9. Mitteregger R., Vogt G., Rossmann E., Falkenhagen D. Rotary cell culture system (RCCS). A new method for cultivating hepatocytes on microcarriers // Int. J. Artif. Organs. - 1999. -

N22. – P. 816-22.

10. Selgen P.O. Autoregulation of glykolyysis, respiration, gluconeurogenesis and glycogen sitheris in isolate parenchymal rat liver cells // Biochim et Biophys Acta. - 1994. - vol. 338. - P. 317-322.

#### SUMMARY

#### NEW SOLUTION FOR CELLS AND ORGANS TISSUE CONSERVATION

**Kalandarishvili K., Sarjveladze N., Chikobava L., Kakabadze Z.**

*State Medical Academy of Georgia, Department of Medical Anatomy*

One of the major problems in organ and tissue transplantation is the conservation of donor's material from the moment of its impressments till its grafting in the recipient's organism. The new direction in transplantation is a method of liver tissue micro-fragments transplantaion in bio-container Kakabadze, which was elaborated at the Department of Clinical Anatomy of Georgian State Medical Academy. In this work the results of investigation of hepatocytes' viability in micro-fragments were studied. The micro-fragments were placed in different medias, including the one elaborated by us on the bases of natural sugar-containing preservative. The decrease of percentage of viable hepatocytes in dependence of preservation time in different media was investigated. In all cases the dependence can be approximated by exponential function. On the bases of experimental data semi-empirical mathematical model of processes taking place in liver tissue micro-fragments during their preservation was created. Two parameters are introduced: one of them A depends on the method of micro-dissection, and the other T (1/2) is characteristic of the media and represents the time, in which the percentage of viable hepatocytes halves. The percentage of nonviable hepatocytes and also the percentage hepatocytes, which were in condition of apoptosis, were investigated. The investigations had shown that in all cases 50% barrier did not exceed 17 hours. This barrier in solution that is elaborated by us reached 46, 4 hours. Besides, if we assume, that the half of hepatocytes, which were in apoptosis condition, will become viable after transplantation, then the barrier will run up to 125 hours. The investigations of intracell glycogen showed that in all medias we had used, resources of glycogen were exhausted during one hour. In the case of solution elaborated by us glycogen was maintained in cells during 7-8 days.

**Key words:** hepatocytes, preservative, glycogen.

#### РЕЗЮМЕ

#### НОВЫЙ РАСТВОР ДЛЯ КОНСЕРВАЦИИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ОРГАНОВ

**Каландаришвили К.Г., Сарджвеладзе Н.М., Чикобава Л.Л., Какабадзе З.Ш.**

*Грузинская государственная медицинская академия, кафедра клинической анатомии*

Одной из проблем, стоящей перед трансплантацией органов и тканей, является консервация донорского материала с момента его изъятия до пересадки в организм реципиента. Новым направлением в трансплантации является метод трансплантации микрофрагментов ткани печени в биоконтейнер Какабадзе (авторское свидетельство № 1190, выдан 04.03.96 Сак. патентом, Грузия), разработанный на кафедре клинической анатомии Грузинской государственной медицинской академии. В настоящей работе приведены результаты исследований жизнеспособности гепатоцитов микрофрагментов ткани печени белой лабораторной крысы, помещенной в различные среды, в том числе в консервант, разработанный нами на базе природных сахаросодержащих веществ. Нами исследовано убывание процентного содержания жизнеспособных гепатоцитов в зависимости от времени их содержания в той или иной среде. Во всех случаях эта зависимость может быть аппроксимирована экспоненциальной функцией. На базе экспериментальных данных создана полуэмпирическая математическая модель происходящих в микрофрагментах ткани печени процессов во время их консервации. Введены два параметра: один - А зависит от метода микродиссекции, а второй - Т(1/2) является характеристикой среды и представляет собой время, в течение которого процентное содержание жизнеспособных гепатоцитов в трансплантате уменьшается вдвое. Кроме того, исследовалось процентное содержание в трансплантате нежизнеспособных гепатоцитов, а также процентное содержание гепатоцитов, находящихся в состоянии апоптоза. Исследования показали, что во всех использованных нами средах 50% барьер не превышал 17-и часов. В разработанном нами консерванте этот барьер составил 46,4 часа. Кроме того, если предположить, что половина находящихся в состоянии апоптоза гепатоцитов после трансплантации перейдет в жизнеспособное состояние, то вышеуказанный барьер может возрасти до 125 часов. Исследования внутриклеточного содержания гликогена показали, что во всех использованных нами средах его запасы были исчерпаны в течение одного часа. В случае же разработанного нами консерванта гликоген внутри клеток содержится 7-8 суток.

*Рецензент: д.м.н., проф. Г.Ш. Мацаберидзе*

## HISTOCHEMICAL AND ENZYMEHISTOCHEMICAL ALTERATIONS DURING EXPERIMENTAL CARDIOMYOPATHY

Kirvalidze I, Khetsuriani R., Jorbenadze T., Shukakidze A., Kipiani T.

*Tbilisi State Medical University; Tbilisi Scientific Practical Center of Clinical Pathology*

Investigation of etiology, pathogenesis, morphogenesis, pathokinesis, treatment and prevention of cardiomyopathy is one of the most important problems of cardiology. The complexity of the problem requires opportune revelation and treatment of infectious myocarditis, especially as cardiomyopathy in general originates from myocarditis. The goal here is that in most cases infectious myocarditis proceeds subclinically, hence not indicated in patients' anamnesis [2,4,9]. On the basis of conducted experiments assumption has been made that the term "cardiomyopathy and smoking" is well substantiated. According to clinical and experimental investigations evidence has been made that autoimmune disorder predetermines development of cardiomyopathy. Cardiomyopathy as well as myocardial ischemia and myocarditis is accompanied with non-specific disorder of immune status [1,3,8,11]. Last years many scientific forums have been devoted to cardiomyopathy problems and still many issues remain disputable and need further investigation and definition. In particular, investigation of metabolic processes in cardiac muscle seems of great importance. Obtained data will promote elaboration of adequate means toward the correction of cardiac decompensation during cardiomyopathy [5].

The main goal of the present study was investigation of oxidation-reduction and electron transport associated proteins activity in myocardium during experimental cardiomyopathy.

**Material and methods.** Experiments were carried out among 30 male rats (180-200g weight). To develop autoimmune cardiomyopathy model homogenate of healthy rats' hearth was prepared. 0,5cm<sup>3</sup> of Fraind's whole adjuvant was added to equal volume of homogenate. Primary immunization of rats was conducted by subcutaneous (into abdomen) administration of newly prepared solution. Secondary immunization was performed after 30 days, i.e. 0,253 cardiac muscle homogenate together with the same volume of Fraind's adjuvant was introduced onto the same location. Results were obtained step by step. Rats were decapitated after 15, 20, 30, 45 and 65 days respectively. Fragments delivered from left ventricle were fixed in neutral 10% formaline-ShabadasheI fixation solution. Following fixation and appropriate treatment samples were paraffin embedded. Microscopic sections were stained with hematoxy-

line, eosine, and picrofuxine (Van-Gizone method). Shabadashe method was applied for identification of glycogen. Lipids and enzymes were revealed in sections prepared on freezing microtome. For investigation of lipids Sudan III and Sharla Red was applied (according to Hercsheimer). Succinate dehydrogenase (SDH) as well as cytochrome oxidase (CCO) activity was measured by Nakhlass, while NAD and NADP diaphorases were assessed by Nakhlas-Uocker-Zeligman's histochemical reactions. Adenosine triphosphatase activity was tested by Vahstein reaction. Apart from above mentioned, without prefixion, appropriate treatment and paraffin embedding samples were tested on the content of vitamin C (ascorbic acid) according to Giru and Leblone.

**Results and their discussion.** From the analysis of our experimental data it follows that inessential hemodynamic and dystrophic events occur in experimental animals' cardiac muscle. Cross-striated pattern of cardiac histiocytes is either feebly marked or cleared at all due to the existence of parenchymatous protein/lipid dystrophy (fig. 1). Quite often cardiac muscle fibers focal fragmentation and dissociation through accumulation of hydropic fluid take place. Emphasis has been made on blood vessels hyperemia and stasis. Later periods experiments represent irregular hypertrophy of cardiac histiocytes with propagated connective tissue fibers. The presented experimental results demonstrate considerable changes of investigated enzymes activity as well. In particular, activity of succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase, NAD and NADP diaphorases, adenosine triphosphatase was decreased (fig. 2). Data are illustrated in Still, little if any difference of investigated enzymes activity was observed in hypertrophied cardiac histiocytes (later period experiments). Relying on our experimental data evidence has been made that during experimental cardiomyopathy the amount of ascorbic acid distributed in the form of tiny granules in muscle fiber sarcoplasm and blood vessels is sharply decreased and in general are positioned around nuclear envelope (fig. 3). Besides, along with ascorbic acid slightest amount, irregular distribution of ascorbic acid in muscle fiber sarcoplasm and interfibrillar substances was observed. In addition, ascorbic acid containing tiny granule conglomerates' focal distribution has been demonstrated as well.

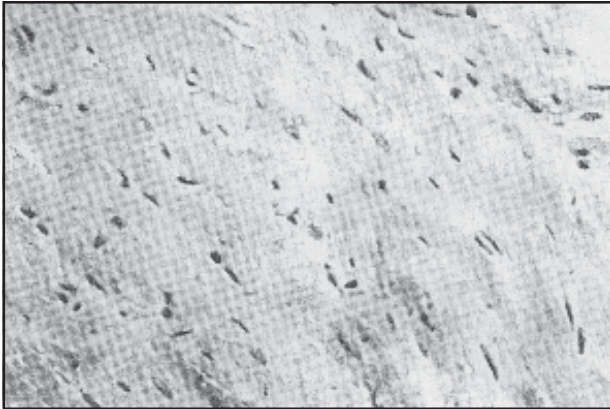


Fig. 1. Focal attenuation of cross-striation in myocardium. Stained with hematoxyline and eosine. x 400

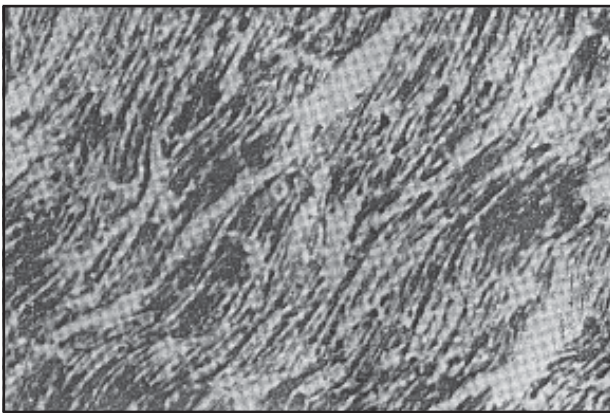


Fig. 2. Decrease of succinate dehydrogenase activity in myocardium. Nakhlass reaction x 320

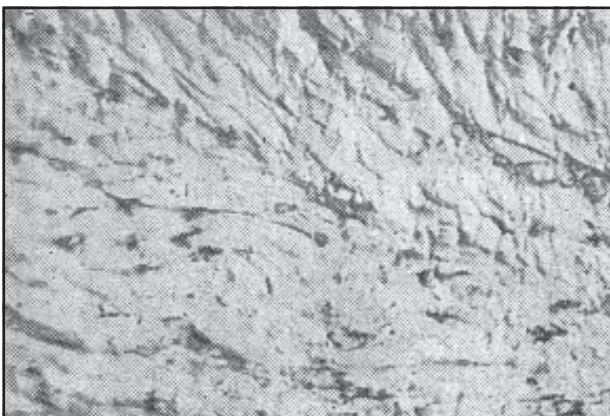


Fig. 3. Decrease of ascorbic acid content in myocardium. Giru-Leblone reaction. x 400

It is seemingly a universal observation that ascorbic acid greatly influences cardiac as well as skeletal muscle ATP-ase activity and ATP chemical transformation processes respectively. Accordingly, sharp decrease of ascorbic acid amount and uneven distribution might play crucial role in understanding of cardiac decompensation's basic foundations [6]. Our experimental data has indicated that low

levels of ascorbic acid was accompanied with considerable decrease of ATP-ase activity (along with the other enzymes) thus leading to the suppression of phosphorylation processes and energy generation as well.

Histochemical investigation revealed significant decrease of glycogen content in cardiac histiocytes in early periods of experiments. It must be admitted that only a small number of cardiac histiocytes is not influenced by glycogen deficiency. Interestingly, along with glycogen quantitative changes altered topographic distribution of glycogen has been observed (tiny granules under sarcolemma) in contrast to control samples. Our experimental data are in good agreement with well established assumption that glycogen deficiency to all appearance is equivalent to that of necrobiotic changes substantiating cardiac muscle heavy injuries during experimental cardiomyopathy.

Based on histological, histochemical, enzymehistological investigations conclusion has been made that during experimental autoimmune cardiomyopathy activity of oxidation-reduction and electron transport associated enzymes is sharply decreased along with the decrease of ascorbic acid and tiny granule glycogen amount predetermining energy deficiency and weakening of cardiac muscle contractile function. It is possible to consider that the present study will open the way for future research and prompt us to select optimal therapeutic agents.

## REFERENCES

1. Afanasyeva M. Autoimmune myocarditis cellular mediators of cardiac dysfunction // *Autoimmune Rev.* - 2004. - N 3(7-8). - P. 476-86.
2. Elnaggar R. The effect of hydrodynamics - based delivery of an 11-13lg fusion gene for experimental autoimmune myocarditis in rats and its possible mechanism // *Eur. J. Immunol.* - 2005. - N 35(6). - P. 1995-2005.
3. Guler M.L. Two autoimmune diabetes loci influencing T cell apoptosis control susceptibility to experimental autoimmune myocarditis // *J. Immunol.* - 2005. - vol. 15. - N 174(4). - P. 2167-73.
4. Hasegava H. Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma activator, ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th/Th2 balance // *J. Mol. Cell Cardiol.* - 2005. - N 38(2). - P. 257-65.
5. Iltis I. Defective myocardial blood flow and altered function of the left ventricle in type 2 diabetic rats: a noninvasive in vivo study using perfusion and cine magnetic resonance imaging // *Invest. Radiol.* - 2005. - N 40(1). - P. 19-26.
6. Kapanadze R.V., Jorbenadze T.A., Jorbenadze N.J. Structural-functional and blood rheomorphological alterations during autoimmune cardiomyopathy. // I-st International Conference in "Classic University Education System and Medicine". - Collection of Works. - Tbilisi:2002. - P. 290-292.
7. Kapelko V.I., Williams K., Morgan J.P. Ca<sup>2+</sup> concentration and heart contractile function in early stages of cardiomyopathy // *Cardiology.* - 1996. - N12. - P. 57-61.
8. Kishimoto C. Effects of immunoglobulin on murine myo-

carditis caused by influenza A virus: experimental study // J. Cardiol. – 2005. – N 45(6). – P. 247-55.

9. Li Y. Protection against: experimental autoimmune myocarditis is mediated by interleukin-10- producing T cells that are controlled by dendritic cells // Am. J. Pathol. – 2005. – N 167(1). – P. 5-15.

10. Matsui Y. Blockade of macrophage migration inhibitory factor ameliorates experimental autoimmune myocarditis // J. Mol. Cell Cardiol. – 2004. – N 37(2). – P. 557-66.

11. Ninoshvili L.M. Morphofunctional alterations of myocardium during experimental autoimmune cardiomyopathy // Summary of a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. – Tbilisi: 1999.

## SUMMARY

### HISTOCHEMICAL AND ENZYMEHISTOCHEMICAL ALTERATIONS DURING EXPERIMENTAL CARDIOMYOPATHY

**Kirvalidze I., Khetsuriani R., Jorbenadze T., Shukakidze A., Kipiani T.**

*Tbilisi State Medical University; Tbilisi Scientific Practical Center of Clinical Pathology*

Investigation of ethiology, pathogenesis, morphogenesis, pathokinesis, treatment and prevention of cardiomyopathy is one of the most important problems of cardiology. Last years many scientific forums have been devoted to cardiomyopathy problems and still many issues remain disputable and needs further investigation and definition. In particular, investigation of metabolic processes in cardiac muscle seems of great importance. Obtained data will promote elaboration of adequate means toward the correction of cardiac decompensation during cardiomyopathy.

The main goal of present study was the investigation of oxidation-reduction and electron transport associated protein activity in myocardium during experimental cardiomyopathy. Experiments were carried out on 30 male rats (180 - 200g weight).

Based on histological, histochemical, enzymehistological investigations conclusion has been made that during experimental autoimmune cardiomyopathy activity of oxidation-reduction and electron transport enzymes is sharply decreased along with the decrease of ascorbic acid and tiny granule glycogen amount (with altered topographic distribution) determining energy deficiency and weakening of cardiac muscle contractile function. It is pos-

sible to consider that the present study will open the way for future research and prompt us to select optimal therapeutic agents.

**Key words:** autoimmune cardiomyopathy, experimental cardiomyopathy, enzymehistological investigations.

## РЕЗЮМЕ

### ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ЭНЗИМОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

**Кирвалидзе И.Г., Хецуриани Р.Г., Джорбенадзе Т.А., Шукакидзе А.А., Кипиани Т.Д.**

*Тбилисский государственный медицинский университет; Научно-практический центр клинической патологии, Тбилиси*

Значимой проблемой современной кардиологии является изучение вопросов этиологии, патогенеза, морфогенеза, патокинетики, лечения и превенции кардиомиопатии. Несмотря на то, что проблема кардиомиопатии относится к сфере неустойчивого интереса исследователей и ей посвящен не один научный форум, целый ряд вопросов требует дальнейшего уточнения, среди них весьма значимым является исследование процессов обмена веществ в сердечной мышце, т.к. они играют значимую роль в разработке адекватных лечебных мероприятий и коррекции сердечной недостаточности при этой патологии. Мы исследовали активность окислительно-восстановительных ферментов и содержание аскорбиновой кислоты в миокарде при экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатии. Эксперименты были проведены на 30-и крысах-самцах, массой 180-200 гр.

На основании данных, полученных гистологическими, гистохимическими и энзимогистохимическими исследованиями следует заключить, что при экспериментальной аутоиммунной кардиомиопатии, в основном, на ранних стадиях, в кардиомиоцитах значительно понижены активность окислительно-восстановительных ферментов, уровень аскорбиновой кислоты и мелкозернистого гликогена. Происходящие изменения указывают на энергодифицит и ослабление сократительной способности миокарда. Учет полученных нами результатов позволит внести коррекции в лечение кардиомиопатии и тем самым улучшить исход заболевания.

*Рецензент: д.м.н., проф. Р.В. Капанадзе*

## ЭФФЕКТ ЛИДОКАИНА И ЛИДОКАИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА РАЗВИТИЕ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Цилосани Н.А., Нанобашвили З.И., Азикури Г.Ш., Бекая Г.Л.

(Г.Л. Бекая – действ. член АМН Грузии, профессор)

*Институт физиологии им. И.С. Берташвили*

Гемодинамические и энцефалографические исследования, проведенные на макаках резусах показали возможность реверсивности каротидного кровотока [3]. Вследствие этого не исключено, что локальный анестетик в процессе инъекции, например, в десну, может попасть в ответвление внешней сонной артерии и оттуда достаточно быстро достичь сосудистую систему головного мозга с последующей токсической неврологической манифестацией. Помимо этого, лидокаин хорошо абсорбируется мембранами слизистой оболочки ротовой полости, желудочно-кишечного тракта и трахеобронхиальной системы [8,10]. Ранний печеночный метаболизм данного препарата резко понижает его количество попадающее в системную циркуляцию, однако у пациентов с пониженной активностью печеночных ферментов, со сниженным печеночным кровотоком, ослабленной клубочковой фильтрацией эффект раннего метаболизма понижен и соответственно в системной циркуляции может оказаться повышенная концентрация лидокаина, что также может привести к токсической неврологической манифестации [1].

Известно, что лидокаин имеет дозозависимый эффект на судорожную активность головного мозга. Низкие дозы подавляют клинические и энцефалографические проявления судорог, тогда как высокие дозы индуцируют судорожную активность [5]. Такая бимодальная реакция на лидокаин была продемонстрирована на кошках [9].

Считается, что добавление вазоконстриктора в раствор местного анестетика, в частности лидокаина, который является вазодилататором, позволяет уменьшить дозу лидокаина и, соответственно, понижает его токсичность.

Учитывая изложенное, целью настоящего исследования явилась оценка эффекта местного анестетика лидокаина и его комбинации с адреналином на электрическую активность головного мозга.

**Материал и методы.** Опыты были проведены на белых беспородных крысах-самцах весом 200-250 г хронически имплантированными биполярными электродами в новой коре, а также в левом и правом дорсальном гиппокампе. На пятый день после хирургического вмешательства одной группе животных (6 крыс) интраперитонеально вводили 0.3 мл 2%-го раствора лидокаина и регистрировали электрическую активность с указанных мозговых структур на энцефалографе типа BSC-8. Другой группе животных также интраперитонеально вводили 0.3 мл смеси лидокаина с адреналином (1 : 100000).

Результаты и их обсуждение. На рисунке 1 показаны изменения электрической активности в гиппокампе и новой коре после интраперитонеального введения 0.3 мл 2%-го раствора лидокаина. Через 8-12 секунд после введения препарата на электроэнцефалограмме отмечается развитие сильной судорожной активности клонического типа. Примерно через 120 секунд возникшие судорожные реакции принимают тонический характер. Параллельно с электрографическими проявлениями имела место и клоническо-тоническая поведенческая манифестация, которая наблюдалась в течение 20-25 минут. В дальнейшем электрическая активность как в гиппокампе, так и новой коре практически приняла исходный (до введения лидокаина) характер.

На рисунке 2 показаны изменения электрической активности в новой коре и гиппокампе после интраперитонеального введения 0.3 мл смеси лидокаина с адреналином (1 : 100000). Через 30-40 секунд после введения препарата на электроэнцефалограмме в этой группе животных отмечаются характерные для судорожной активности высокоамплитудные синхронные колебания, которые длятся в течение 20-25 минут. Однако, в отличие от первой группы животных, в данном случае клоническо-тоническая поведенческая манифестация не отмечалась.

Как показывают приведенные выше результаты, после введения смеси лидокаина с вазоконстрикторным агентом адреналином, как поведенческие, так и электрографические проявления судорожной активности существенно снижены по сравнению с эффектом введения чистого лидокаина. Отмеченный эффект возможно связан с одной стороны адренергической синаптической активацией [7], хотя не исключен и сосудистый эффект адреналина, который, как известно, достаточно резко повышает интенсивность мозгового кровообращения [11,4]. Это, в свою очередь, должно повысить интенсивность вымывания лидокаина из сосудистой системы головного мозга, а не способствовать его накоплению [11].

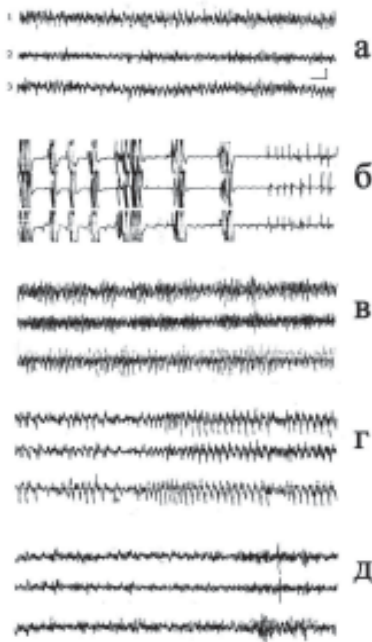


Рис. 1. Изменения электрической активности в новой коре (2) и дорсальном гиппокампе (1 – левое полушарие и 3 – правое полушарие) после интраперитонеального введения 0.3 мл 2% лидокаина. Обозначения; а – фоновая активность, б, в, г, и д электрическая активность соответственно через 12, 120, 400 сек и 25 мин после инъекции лидокаина.

Хотя добавление вазоконстриктора и дало положительный эффект с точки зрения развития судорожной активности в головном мозгу, однако в клинической практике следует учесть, что у пациентов с повышенным риском, связанным с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, почек у людей пожилого возраста необходимо применять минимальные дозы вазоконстриктора [6,2]. С этой точки зрения, видимо, целесообразно вместо лидокаина в качестве местного анестетика применять такой препарат, как артикаин, который обладает сравнительно низкой токсичностью и превосходит большинство имеющихся анестетиков по активности [1]. Такие свойства артикаина позволяют существенно понизить дозу вазоконстриктора и применять адреналин в соотношении 1:200000.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович С.А., Зорян Е.В. Местные анестетики: безопасность, эффективность и прогнозируемость. www.dentaland.ru.
2. Andren A. Production of prochymosin, pepsinogen and progastricin, and their cellular and intracellular localization in bovine abomasal mucosa // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - Suppl. 1993. - N210. - P. 59-64.
3. Aldrete J.A., Narang R., Sada T., Tan Liem S., Miller G. Reverse carotid blood flow – a possible explanation for some reactions of local anesthetics // J. Am. Dent. Assoc. – 1977. – vol. 94. - N6. – P. 1142-1145.

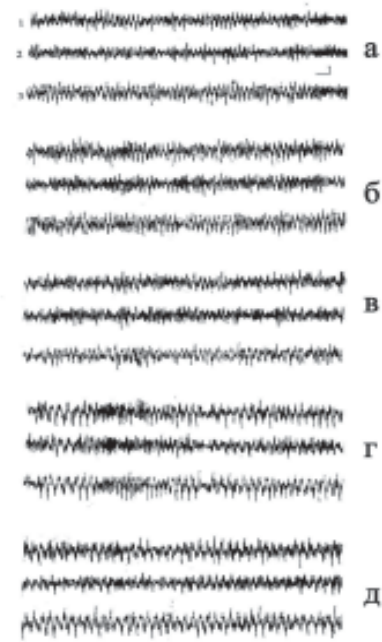


Рис. 2. Изменения электрической активности в новой коре (2) и дорсальном гиппокампе (1 – левое полушарие и 3 – правое полушарие) после интраперитонеального введения 0.3 мл 2% лидокаина с адреналином. Обозначения те же, что и на рис. 1.

4. Berkowitz I., Gervais H., Schleien C., Koehler R., Dean J., Traystman R. Epinephrine dosage effects on cerebral and myocardial blood flow in an infant swine model of cardiopulmonary resuscitation // Anesthesiology. – 1991. – vol. 75. - N6. – P. 1041-1050.
5. DeToledo J., Minagar A., Lowe M. Lidocaine-induced seizures in patients with history of epilepsy: effect of antiepileptic drugs // Anesthesiology. – 2002. – N 97(3). – P. 737-739.
6. .Dudkiewich A., Schwartz S., Laliberte R. Effectiveness of mandibular infiltration in children using the local anesthetic Ultracaine (articaine hydrochloride) // J. Can. Dent. Assoc. – 1987. – vol. 53. - N1. – P. 29-31.
7. Giorgi F., Pazzanelli C., Biagiani F., Murri Z., Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bed side // Neuroscience and Behavioral Reviews. – 2004. - N28. – P. 597-524.
8. Homma Y., Ichinohe T., Kaneko Y. Oral mucosal blood flow, plasma epinephrine and hemodynamic responses after injection of lidocaine with epinephrine during midazolam sedation and isoflurane anaesthesia
9. Julien R. Lidocaine in experimental epilepsy: correlation of anticonvulsant effect with blood concentration. Elctroencephalogr // Clin. Neurophysiol. – 1973. - N34. – P. 639-645.
10. Parish RC., Moore RT., Gotz VP. Seizure following oral lidocaine for esophageal anesthesia // Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. – 1985. – vol. 19. - N3. – P. 199-201.
11. Yamauchi Y., Kotani J., Ueda Y. The effects of exogenous epinephrine On a convulsive dose of lidocaine: relationship with cerebral circulation // J. Neurosurg Anesthesiol. – 1998. – vol. 10. - N3. – P. 178-187.



## SUMMARY

### EFFECT OF LIDOCAINE AND LIDOCAINE WITH ADRENALINE ON DEVELOPMENT OF CEREBRAL SEIZURES

Tsilosani N., Nanobashvili Z., Azikuri G., Bekaia G.

*I.S.Beritashvili Institute of Physiology*

Experiments were carried out on male albino rats of 200-250 g weight with bipolar electrodes implanted in neocortex, as well as in the right and the left dorsal hippocampus for the study of the effect of lidocaine and its combination with adrenaline on the electric activity of brain. On the fifth day from the implantation in the first group of animals 0,3 ml 2% lidocaine was injected intra-peritoneally and the electric activity from the above mentioned structures was registered. In the second group 0,3 ml 2% lidocaine with adrenaline was injected intra-peritoneally (1:100000). In 8-12 sec after injection in the first group of animals the encephalogram showed sharply defined clone type seizure activity, which soon obtained tonus character. Simultaneously clone-tonus type behavioural manifestation was revealed, which lasted for 20-25 minutes. In the second group of animals in 30-40 sec after injection the encephalogram revealed convulsion activity with high amplitude synchronous oscillations, which lasted for 20-25 minutes, although in this group, in distinct from the first group, no clone-tonus behavioural manifestation was detected.

**Kew words:** lidocaine, adrenaline, seizure activity.

## РЕЗЮМЕ

### ЭФФЕКТ ЛИДОКАИНА И ЛИДОКАИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА РАЗВИТИЕ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Цилосани Н.А., Нанобашвили З.И., Азикури Г.Ш., Бекаиа Г.Л.

*Институт физиологии им. И.С. Бериташвили*

С целью изучения эффекта лидокаина и его комбинации с адреналином на электрическую активность головного мозга были проведены опыты на белых беспородных крысах самцах весом 200-250 г с хронически имплантированными биполярными электродами в новой коре, а также в левом и правом дорсальном гиппокампе. На пятый день после хирургического вмешательства одной группе животных интраперитонеально вводили 0,3 мл 2% раствора лидокаина и регистрировали электрическую активность с указанных мозговых структур. Другой группе животных также интраперитонеально вводили 0,3 мл раствора лидокаина с адреналином (1:100000). В первой группе животных через 8-12 секунд после введения препарата на энцефалограмме проявилось развитие сильной судорожной активности клонического типа. Возникшие судорожные реакции вскоре приняли тонический характер. Параллельно имела место клоническо-тоническая поведенческая манифестация, которая длилась 20-25 минут. Во второй группе животных, через 30-40 секунд после введения того же препарата с добавлением адреналина (1:100000) на электроэнцефалограмме проявилась судорожная активность с высокоамплитудными синхронными колебаниями, которая длилась 20-25 минут. Однако в данной группе животных, в отличие от первой, клоническо-тоническая поведенческая манифестация не обнаруживалась.

\* \* \*